

WO0153291

**Title:**  
**BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**

**Abstract:**

Benzimidazole derivatives of the general formula (1) or medically acceptable salts thereof, being useful as clinically applicable human chymase depressants, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen, alkyl, alkoxy, or the like; A is alkylene or alkenylene; E is -COOR<sup>3</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>, -CONHR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, or the like; G is alkylene; M is a single bond or -S(O)<sub>m</sub>-; J is heteroaryl; and X is -CH= or nitrogen.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 7 月 26 日 (26.07.2001)

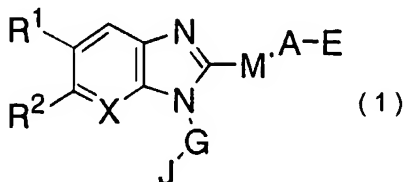
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/53291 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 403/06, 409/06, A61K 31/4184, A61P 43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14
- (74) 代理人: 前田純博(MAEDA, Sumihiro); 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/00271
- (22) 国際出願日: 2001 年 1 月 17 日 (17.01.2001)
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-007533 2000 年 1 月 17 日 (17.01.2000) JP  
特願 2000-392303  
2000 年 12 月 25 日 (25.12.2000) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土屋直樹 (TSUCHIYA, Naoki) [JP/JP]. 松本由之 (MATSUMOTO, Yoshiyuki) [JP/JP]. 斉藤 博 (SAITOU, Hiroshi) [JP/JP]. 水野剛志 (MIZUNO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール誘導体



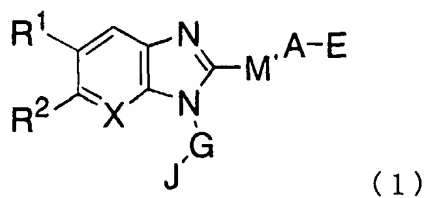
(57) Abstract: Benzimidazole derivatives of the general formula (1) or medically acceptable salts thereof, being useful as clinically applicable human chymase depressants, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen, alkyl, alkoxy, or the like; A is alkylene or alkenylene; E is -COOR<sup>3</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>, -CONHR<sup>3</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>, or the like; G is alkylene; M is a single bond or -S(O)<sub>m</sub>-; J is heteroaryl; and X is -CH= or nitrogen.

[続葉有]



## (57) 要約:

下記式（１）で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤である。



[式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子、アルキル基、アルコキシ基等を表し、Aはアルキレン基、アルケニレン基を表し、Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 等を表し、Gはアルキレン基を表し、Mは単結合または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を表し、Jはヘテロアリール基を表し、Xは、 $-\text{CH}=\text{}$ または窒素原子を表す。]

## 明 細 書

## ベンズイミダゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明はベンズイミダゾール誘導体、特にヒトキマーゼ活性阻害剤として有用なベンズイミダゾール誘導体に関する。

## 背景技術

- 10 キマーゼ (chymase) はマストセル (mast cell) 顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えばマストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン- $1-\beta$  (Interleukin- $1-\beta$ 、IL- $1-\beta$ ) の活性化、マトリックスプロテアーゼ (matrix protease) の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフ
- 15 ォーミングファクター- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ 、TGF- $\beta$ ) の遊離促進、サブスタンスP (substance P) やバソアクティブインテスティナルポリペプチド (Vathoactive intestinal polypeptide、VIP) の活性化、アンジオテンシン (Angiotensin、Ang) I からAng II への変換作用、エンドセリン (Endothelin) 変換作用など多様な作用が報告されている。
- 20 以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症/アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨/軟骨代謝疾患などに対する予防剤および/または治療剤として有望と考えられる。
- 25 従来キマーゼ活性阻害剤としては、トリアジン誘導体 (特開平8-208654号公報)；ヒダントイン誘導体 (特開平9-31061号公報)；イミダゾリジン誘導体 (国際出願WO96/04248号明細書)；キナゾリン誘導体 (国際出願WO97/11941号明細書)；複素環アミド誘導体 (国際出願WO96/33974号明細書)；セフェム系化合物 (特開平10-087



493号公報) ; フェノール誘導体 (特開平10-087567号公報) ; 複素環アミド化合物 (国際出願WO98/18794号明細書) ; アセトアミド誘導体 (国際出願WO98/09949号明細書) ; 複素環式アミド化合物 (特開平10-007661号公報) ; 酸無水物誘導体 (特開平11-049739号公報) 、複素環アミド化合物 (国際出願WO99/32459号明細書) ; アセトアミド誘導体 (国際出願WO99/41277号明細書) などが知られているが、これらの化合物と本発明の化合物とは構造上まったく異なったものである。

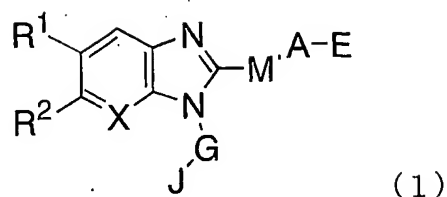
これまで開示されているキマーゼ阻害剤化合物は活性が不十分あるいは構造的に不安定なものであるなど有用性に乏しい。しかしながら本発明の化合物は極めて高活性であり、かつ優れた血中動態を示すものであり、薬剤としての有用性は高い。

一方、本発明の化合物の関連技術としては、米国特許第5124336号明細書がある。該明細書にはトロンボキサン受容体拮抗活性を有する化合物としてベンズイミダゾール誘導体が記載されている。しかしながら該明細書に記述されている化合物ではベンズイミダゾール骨格にヘテロアリアル基が置換されているものは開示されておらず、また該化合物のヒトキマーゼ阻害活性については何ら記載されていない。また、特開平01-265089号公報にも抗腫瘍剤としてのベンズイミダゾール誘導体が記載されているが、ヒトキマーゼ阻害活性については何ら記載されていない。

#### 発明の開示

本発明の目的は、臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害剤となり得る新規化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、公知化合物とはまったく異なった構造を有する下記式(1)で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を見出し、本発明を完成するに至った。



[式(1)中、 $R^1$ および $R^2$ は、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、または $R^1$ および $R^2$ は一緒になって—O—CH<sub>2</sub>—O—、—O—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—O—、もしくは—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—（この場合、その炭素原子は1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。）を表す。；

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に—O—、—S—、—SO<sub>2</sub>—、—NR<sup>3</sup>—（ここで、 $R^3$ は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。すなわちジェミナルに隣接する2個のアルコキシ基のアルキル部分がつながって環を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。；

Eは、—COOR<sup>3</sup>、—SO<sub>3</sub>R<sup>3</sup>、—CONHR<sup>3</sup>、—SO<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>、テトラゾール—5—イル基、5—オキソ—1, 2, 4—オキサジアゾール—3—イル基、または5—オキソ—1, 2, 4—チアジアゾール—3—イル基（ここで、 $R^3$ は上記と同様のものを表す。）を表す。；

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^3-$ （ここで、 $R^3$ は上記定義に同じである。これらの原子あるいは原子団が含まれる場合は、それらは直接ベンズイミダゾール環に結合することはない。）を一つもしくは複数個  
5 含んでいてもよい。かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基である。；

10 Mは、単結合または $-S(O)_m-$ を表し、 $m$ は0～2の整数である。；

Jは、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）を表す。ただし、イミダゾール環は除く。かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖  
15 もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、  
20 置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、 $COOR^3$ 基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。；

Xは、メチン（ $-CH=$ ）または窒素原子を表す。]

25

発明を実施するための最良の形態

本発明の前記式（1）で表される化合物の置換基は、以下の通りである。

$R^1$ および $R^2$ は、同時にもしくはそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数

1～4のアルコキシ基、または $R^1$ および $R^2$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ を表す。この場合、その炭素は、1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。

- 5  $R^1$ および $R^2$ の炭素数1～4のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基を挙げることができる。好ましくはメチル基を挙げることができる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-)プロピルオキシ基、(n-, i-, s-, t-)ブチルオキシ基を挙げ
- 10 ることができる。

- $R^1$ および $R^2$ の好ましい基としては、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基を挙げることができる。さらには水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ
- 15 基が好ましく、水素原子、塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基、エトキシ基がより好ましく、特に水素原子、メチル基、メトキシ基が好ましい。

- Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表す。かかる無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、(n-, i-)プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、(n-, i-, t-)ブチレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、n-ペンチレン基、シクロヘキシレン基等を挙げることができる。好ましくはエチレン基、n-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、(n-, t-)ブチレン基が挙げ
- 20 られる。さらに好ましくは、n-プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基が挙げられる。特に好ましくは、n-プロピレン基を挙げることができる。無置換の炭素数1～7の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基としては、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基等を挙げることができる。
- 25

かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^3-$ （ここで、 $R^3$ は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が、直接Mに結合することはない。具体的には、エチレン基、 $n$ -プロピレン基、（ $n-$ 、 $t-$ ）ブチレン基の間に挟まれた基が  
5 あげられる。さらに具体的には $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SO_2CH_2-$ 、 $-CH_2SO_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NR^4CH_2-$ 、 $-CH_2NR^4CH_2CH_2-$ 等が挙げられる。好ましくは $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2SO_2$   
10  $CH_2-$ が挙げられる。

かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチ  
15 オ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の位置で一つ  
20 もしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

かかるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、（ $n-$ 、 $i-$ ）プロピル基、（ $n-$ 、 $i-$ 、 $s-$ 、 $t-$ ）  
25 ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、（ $n-$ 、 $i-$ ）プロピルオキシ基、（ $n-$ 、 $i-$ 、 $s-$ 、 $t-$ ）ブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ

基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-) プロピルチオ基、(n-, i-, s-, t-) ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-) プロピルスルホニル基、(n-, i-, s-, t-) ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、(n-, i-) プロピルカルボニル基、(n-, i-, s-, t-) カルボニル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、エチルカルボニル基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチル基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-, i-) プロピルカルボニルアミノ基、(n-, i-, s-, t-) カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げることができる。

トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリブロモメチル基、トリクロロメチル基が挙げることができる。好ましくはトリフルオロメチル基を挙げることができる。

なかでも、Aとして好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数 1～7 の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基 {途中に-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>3</sup>- (ここで、NR<sup>3</sup>は前記定義に同じである。) を一つもしくは複数

個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。} が挙げられる。好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ を挙げることができる。特に好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を挙げることができる。

Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基を表す（ここで、 $\text{R}^3$ は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基を表す。）。

かかる $\text{R}^3$ としては、水素原子、メチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、(n-, i-, s-, t-)ブチル基等が挙げられる。好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が挙げられる。特に好ましくは水素原子が挙げられる。

なかでも、Eとして好ましくは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、テトラゾール-5-イル基が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{COOR}^3$ を挙げることができる。特に好ましくは $-\text{COOH}$ を挙げることができる。

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ を一つあるいは複数個含んでもよい。ここで、 $\text{R}^3$ は上記定義に同じである。また、これらのヘテロ原子あるいは原子団が含まれる場合は直接ベンズイミダゾール環には結合し

ない。かかるアルキレン基がもちうる置換基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキソ基である。具体的には、例えば—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CO—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O—、—CH<sub>2</sub>CONH—、—CO—、—SO<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>S—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S—等が挙げられ、好ましいものとしては—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CO—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O—を挙げることができる。さらに好ましくは—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—、を挙げることができ、特に—CH<sub>2</sub>—が好ましい。ただし、ここに挙げられている基は左側がベンズイミダゾールの1位（N原子）と結合しており、右側がJと結合している。

Mは単結合または—S(O)<sub>m</sub>—を表し、mは0～2の整数を表す。好ましくは—S—または—SO<sub>2</sub>—を挙げることができる。特に好ましくは—S—を挙げることができる。

Jは、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）を表す。ただし、イミダゾール環は除く。また、化学的に合成可能なものに限られる。

無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）としては、具体的にはピリジル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソオキサゾリル基等を挙げることができる。好ましくは2環式のヘテロ芳香環、さらに好ましくはベンゾフリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル



ル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソオキサゾリル基が挙げられ、特に好ましくはベンゾチエニル基またはインドリル基を挙げることができる。

かかるヘテロアリアル基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルコキシ基（隣接する 2 個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つあるいは複数個それぞれ独立に置換してもよい。

かかるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子、塩素原子を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i-) プロピル基、(n-, i-, s-, t-) ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。

直鎖状もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-) プロピルオキシ基、(n-, i-, s-, t-) ブチルオキシ基、メチレンジオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-) プロピルチオ基、(n-, i-, s-, t-) ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホ

ニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-) プロピルスルホニル基、(n-, i-, s-, t-) ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、(n-, i-) プロピルカルボニル基、(n-, i-, s-, t-) カルボニル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、エチルカルボニル基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチル基を挙げることができる。

直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-, i-) プロピルカルボニルアミノ基、(n-, i-, s-, t-) カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げることができる。

トリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリプロモメチル基、トリクロロメチル基を挙げることができる。

Xは、-CH=または窒素原子を表し、好ましくは-CH=を挙げることができる。

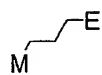
前記式(1)で表される化合物として好ましいものは、好ましいものとして前記したそれぞれの基を組み合わせる構成される各種化合物群である。限定する意図ではないが、なかでも次表に記載されたものが好ましい。この中で特に好ましいものとしては、化合物番号34、38、39、41、42、52、54、56、58、59、63、135、137、148、152、154、244、340、436、514、519、521、532、534、536、538、615、628、1112、1114の化合物である。

なお、次表中のA1~A3およびJ1~J32は次式で表される基である。式中、E、G、M、m、およびXは前記定義に同じであるが、ここでは特にEがCOOH、GがCH<sub>2</sub>、MがS(mは0)または単結合(表中では-と表記

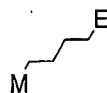
)、Xが $-CH=$ であるものに代表させて記載してあるが、それらに限定する趣旨ではない。



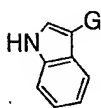
A1



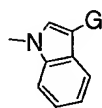
A2



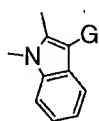
A3



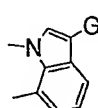
J1



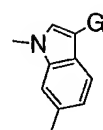
J2



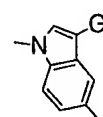
J3



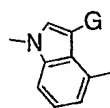
J4



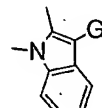
J5



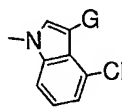
J6



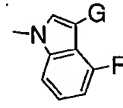
J7



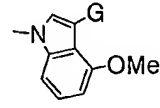
J8



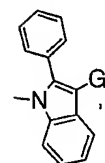
J9



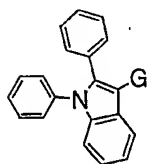
J10



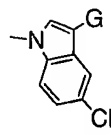
J11



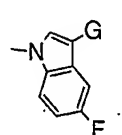
J12



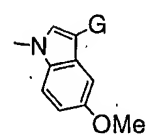
J13



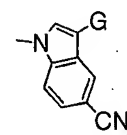
J14



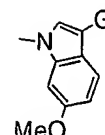
J15



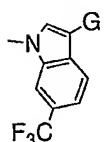
J16



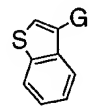
J17



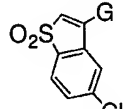
J18



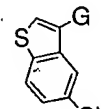
J19



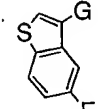
J20



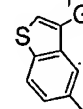
J21



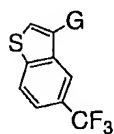
J22



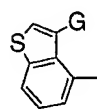
J23



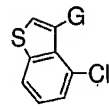
J24



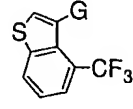
J25



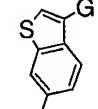
J26



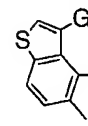
J27



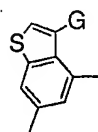
J28



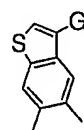
J29



J30



J31



J32

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1	H	H	A1	J1	S
2	H	H	A1	J2	S
3	H	H	A1	J3	S
4	H	H	A1	J4	S
5	H	H	A1	J5	S
6	H	H	A1	J6	S
7	H	H	A1	J7	S
8	H	H	A1	J8	S
9	H	H	A1	J9	S
10	H	H	A1	J10	S
11	H	H	A1	J11	S
12	H	H	A1	J12	S
13	H	H	A1	J13	S
14	H	H	A1	J14	S
15	H	H	A1	J15	S
16	H	H	A1	J16	S
17	H	H	A1	J17	S
18	H	H	A1	J18	S
19	H	H	A1	J19	S
20	H	H	A1	J20	S
21	H	H	A1	J21	S
22	H	H	A1	J22	S
23	H	H	A1	J23	S
24	H	H	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
25	H	H	A1	J25	S
26	H	H	A1	J26	S
27	H	H	A1	J27	S
28	H	H	A1	J28	S
29	H	H	A1	J29	S
30	H	H	A1	J30	S
31	H	H	A1	J31	S
32	H	H	A1	J32	S
33	H	H	A2	J1	S
34	H	H	A2	J2	S
35	H	H	A2	J3	S
36	H	H	A2	J4	S
37	H	H	A2	J5	S
38	H	H	A2	J6	S
39	H	H	A2	J7	S
40	H	H	A2	J8	S
41	H	H	A2	J9	S
42	H	H	A2	J10	S
43	H	H	A2	J11	S
44	H	H	A2	J12	S
45	H	H	A2	J13	S
46	H	H	A2	J14	S
47	H	H	A2	J15	S
48	H	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
49	H	H	A2	J17	S
50	H	H	A2	J18	S
51	H	H	A2	J19	S
52	H	H	A2	J20	S
53	H	H	A2	J21	S
54	H	H	A2	J22	S
55	H	H	A2	J23	S
56	H	H	A2	J24	S
57	H	H	A2	J25	S
58	H	H	A2	J26	S
59	H	H	A2	J27	S
60	H	H	A2	J28	S
61	H	H	A2	J29	S
62	H	H	A2	J30	S
63	H	H	A2	J31	S
64	H	H	A2	J32	S
65	H	H	A3	J1	S
66	H	H	A3	J2	S
67	H	H	A3	J3	S
68	H	H	A3	J4	S
69	H	H	A3	J5	S
70	H	H	A3	J6	S
71	H	H	A3	J7	S
72	H	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
73	H	H	A3	J9	S
74	H	H	A3	J10	S
75	H	H	A3	J11	S
76	H	H	A3	J12	S
77	H	H	A3	J13	S
78	H	H	A3	J14	S
79	H	H	A3	J15	S
80	H	H	A3	J16	S
81	H	H	A3	J17	S
82	H	H	A3	J18	S
83	H	H	A3	J19	S
84	H	H	A3	J20	S
85	H	H	A3	J21	S
86	H	H	A3	J22	S
87	H	H	A3	J23	S
88	H	H	A3	J24	S
89	H	H	A3	J25	S
90	H	H	A3	J26	S
91	H	H	A3	J27	S
92	H	H	A3	J28	S
93	H	H	A3	J29	S
94	H	H	A3	J30	S
95	H	H	A3	J31	S
96	H	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
97	MeO	H	A1	J1	S
98	MeO	H	A1	J2	S
99	MeO	H	A1	J3	S
100	MeO	H	A1	J4	S
101	MeO	H	A1	J5	S
102	MeO	H	A1	J6	S
103	MeO	H	A1	J7	S
104	MeO	H	A1	J8	S
105	MeO	H	A1	J9	S
106	MeO	H	A1	J10	S
107	MeO	H	A1	J11	S
108	MeO	H	A1	J12	S
109	MeO	H	A1	J13	S
110	MeO	H	A1	J14	S
111	MeO	H	A1	J15	S
112	MeO	H	A1	J16	S
113	MeO	H	A1	J17	S
114	MeO	H	A1	J18	S
115	MeO	H	A1	J19	S
116	MeO	H	A1	J20	S
117	MeO	H	A1	J21	S
118	MeO	H	A1	J22	S
119	MeO	H	A1	J23	S
120	MeO	H	A1	J24	S



化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
121	MeO	H	A1	J25	S
122	MeO	H	A1	J26	S
123	MeO	H	A1	J27	S
124	MeO	H	A1	J28	S
125	MeO	H	A1	J29	S
126	MeO	H	A1	J30	S
127	MeO	H	A1	J31	S
128	MeO	H	A1	J32	S
129	MeO	H	A2	J1	S
130	MeO	H	A2	J2	S
131	MeO	H	A2	J3	S
132	MeO	H	A2	J4	S
133	MeO	H	A2	J5	S
134	MeO	H	A2	J6	S
135	MeO	H	A2	J7	S
136	MeO	H	A2	J8	S
137	MeO	H	A2	J9	S
138	MeO	H	A2	J10	S
139	MeO	H	A2	J11	S
140	MeO	H	A2	J12	S
141	MeO	H	A2	J13	S
142	MeO	H	A2	J14	S
143	MeO	H	A2	J15	S
144	MeO	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
145	MeO	H	A2	J17	S
146	MeO	H	A2	J18	S
147	MeO	H	A2	J19	S
148	MeO	H	A2	J20	S
149	MeO	H	A2	J21	S
150	MeO	H	A2	J22	S
151	MeO	H	A2	J23	S
152	MeO	H	A2	J24	S
153	MeO	H	A2	J25	S
154	MeO	H	A2	J26	S
155	MeO	H	A2	J27	S
156	MeO	H	A2	J28	S
157	MeO	H	A2	J29	S
158	MeO	H	A2	J30	S
159	MeO	H	A2	J31	S
160	MeO	H	A2	J32	S
161	MeO	H	A3	J1	S
162	MeO	H	A3	J2	S
163	MeO	H	A3	J3	S
164	MeO	H	A3	J4	S
165	MeO	H	A3	J5	S
166	MeO	H	A3	J6	S
167	MeO	H	A3	J7	S
168	MeO	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
169	MeO	H	A3	J9	S
170	MeO	H	A3	J10	S
171	MeO	H	A3	J11	S
172	MeO	H	A3	J12	S
173	MeO	H	A3	J13	S
174	MeO	H	A3	J14	S
175	MeO	H	A3	J15	S
176	MeO	H	A3	J16	S
177	MeO	H	A3	J17	S
178	MeO	H	A3	J18	S
179	MeO	H	A3	J19	S
180	MeO	H	A3	J20	S
181	MeO	H	A3	J21	S
182	MeO	H	A3	J22	S
183	MeO	H	A3	J23	S
184	MeO	H	A3	J24	S
185	MeO	H	A3	J25	S
186	MeO	H	A3	J26	S
187	MeO	H	A3	J27	S
188	MeO	H	A3	J28	S
189	MeO	H	A3	J29	S
190	MeO	H	A3	J30	S
191	MeO	H	A3	J31	S
192	MeO	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
193	CN	H	A1	J1	S
194	CN	H	A1	J2	S
195	CN	H	A1	J3	S
196	CN	H	A1	J4	S
197	CN	H	A1	J5	S
198	CN	H	A1	J6	S
199	CN	H	A1	J7	S
200	CN	H	A1	J8	S
201	CN	H	A1	J9	S
202	CN	H	A1	J10	S
203	CN	H	A1	J11	S
204	CN	H	A1	J12	S
205	CN	H	A1	J13	S
206	CN	H	A1	J14	S
207	CN	H	A1	J15	S
208	CN	H	A1	J16	S
209	CN	H	A1	J17	S
210	CN	H	A1	J18	S
211	CN	H	A1	J19	S
212	CN	H	A1	J20	S
213	CN	H	A1	J21	S
214	CN	H	A1	J22	S
215	CN	H	A1	J23	S
216	CN	H	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
217	CN	H	A1	J25	S
218	CN	H	A1	J26	S
219	CN	H	A1	J27	S
220	CN	H	A1	J28	S
221	CN	H	A1	J29	S
222	CN	H	A1	J30	S
223	CN	H	A1	J31	S
224	CN	H	A1	J32	S
225	CN	H	A2	J1	S
226	CN	H	A2	J2	S
227	CN	H	A2	J3	S
228	CN	H	A2	J4	S
229	CN	H	A2	J5	S
230	CN	H	A2	J6	S
231	CN	H	A2	J7	S
232	CN	H	A2	J8	S
233	CN	H	A2	J9	S
234	CN	H	A2	J10	S
235	CN	H	A2	J11	S
236	CN	H	A2	J12	S
237	CN	H	A2	J13	S
238	CN	H	A2	J14	S
239	CN	H	A2	J15	S
240	CN	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
241	CN	H	A2	J17	S
242	CN	H	A2	J18	S
243	CN	H	A2	J19	S
244	CN	H	A2	J20	S
245	CN	H	A2	J21	S
246	CN	H	A2	J22	S
247	CN	H	A2	J23	S
248	CN	H	A2	J24	S
249	CN	H	A2	J25	S
250	CN	H	A2	J26	S
251	CN	H	A2	J27	S
252	CN	H	A2	J28	S
253	CN	H	A2	J29	S
254	CN	H	A2	J30	S
255	CN	H	A2	J31	S
256	CN	H	A2	J32	S
257	CN	H	A3	J1	S
258	CN	H	A3	J2	S
259	CN	H	A3	J3	S
260	CN	H	A3	J4	S
261	CN	H	A3	J5	S
262	CN	H	A3	J6	S
263	CN	H	A3	J7	S
264	CN	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
265	CN	H	A3	J9	S
266	CN	H	A3	J10	S
267	CN	H	A3	J11	S
268	CN	H	A3	J12	S
269	CN	H	A3	J13	S
270	CN	H	A3	J14	S
271	CN	H	A3	J15	S
272	CN	H	A3	J16	S
273	CN	H	A3	J17	S
274	CN	H	A3	J18	S
275	CN	H	A3	J19	S
276	CN	H	A3	J20	S
277	CN	H	A3	J21	S
278	CN	H	A3	J22	S
279	CN	H	A3	J23	S
280	CN	H	A3	J24	S
281	CN	H	A3	J25	S
282	CN	H	A3	J26	S
283	CN	H	A3	J27	S
284	CN	H	A3	J28	S
285	CN	H	A3	J29	S
286	CN	H	A3	J30	S
287	CN	H	A3	J31	S
288	CN	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
289	Me	H	A1	J1	S
290	Me	H	A1	J2	S
291	Me	H	A1	J3	S
292	Me	H	A1	J4	S
293	Me	H	A1	J5	S
294	Me	H	A1	J6	S
295	Me	H	A1	J7	S
296	Me	H	A1	J8	S
297	Me	H	A1	J9	S
298	Me	H	A1	J10	S
299	Me	H	A1	J11	S
300	Me	H	A1	J12	S
301	Me	H	A1	J13	S
302	Me	H	A1	J14	S
303	Me	H	A1	J15	S
304	Me	H	A1	J16	S
305	Me	H	A1	J17	S
306	Me	H	A1	J18	S
307	Me	H	A1	J19	S
308	Me	H	A1	J20	S
309	Me	H	A1	J21	S
310	Me	H	A1	J22	S
311	Me	H	A1	J23	S
312	Me	H	A1	J24	S



化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
313	Me	H	A1	J25	S
314	Me	H	A1	J26	S
315	Me	H	A1	J27	S
316	Me	H	A1	J28	S
317	Me	H	A1	J29	S
318	Me	H	A1	J30	S
319	Me	H	A1	J31	S
320	Me	H	A1	J32	S
321	Me	H	A2	J1	S
322	Me	H	A2	J2	S
323	Me	H	A2	J3	S
324	Me	H	A2	J4	S
325	Me	H	A2	J5	S
326	Me	H	A2	J6	S
327	Me	H	A2	J7	S
328	Me	H	A2	J8	S
329	Me	H	A2	J9	S
330	Me	H	A2	J10	S
331	Me	H	A2	J11	S
332	Me	H	A2	J12	S
333	Me	H	A2	J13	S
334	Me	H	A2	J14	S
335	Me	H	A2	J15	S
336	Me	H	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
337	Me	H	A2	J17	S
338	Me	H	A2	J18	S
339	Me	H	A2	J19	S
340	Me	H	A2	J20	S
341	Me	H	A2	J21	S
342	Me	H	A2	J22	S
343	Me	H	A2	J23	S
344	Me	H	A2	J24	S
345	Me	H	A2	J25	S
346	Me	H	A2	J26	S
347	Me	H	A2	J27	S
348	Me	H	A2	J28	S
349	Me	H	A2	J29	S
350	Me	H	A2	J30	S
351	Me	H	A2	J31	S
352	Me	H	A2	J32	S
353	Me	H	A3	J1	S
354	Me	H	A3	J2	S
355	Me	H	A3	J3	S
356	Me	H	A3	J4	S
357	Me	H	A3	J5	S
358	Me	H	A3	J6	S
359	Me	H	A3	J7	S
360	Me	H	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
361	Me	H	A3	J9	S
362	Me	H	A3	J10	S
363	Me	H	A3	J11	S
364	Me	H	A3	J12	S
365	Me	H	A3	J13	S
366	Me	H	A3	J14	S
367	Me	H	A3	J15	S
368	Me	H	A3	J16	S
369	Me	H	A3	J17	S
370	Me	H	A3	J18	S
371	Me	H	A3	J19	S
372	Me	H	A3	J20	S
373	Me	H	A3	J21	S
374	Me	H	A3	J22	S
375	Me	H	A3	J23	S
376	Me	H	A3	J24	S
377	Me	H	A3	J25	S
378	Me	H	A3	J26	S
379	Me	H	A3	J27	S
380	Me	H	A3	J28	S
381	Me	H	A3	J29	S
382	Me	H	A3	J30	S
383	Me	H	A3	J31	S
384	Me	H	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
385	H	Me	A1	J1	S
386	H	Me	A1	J2	S
387	H	Me	A1	J3	S
388	H	Me	A1	J4	S
389	H	Me	A1	J5	S
390	H	Me	A1	J6	S
391	H	Me	A1	J7	S
392	H	Me	A1	J8	S
393	H	Me	A1	J9	S
394	H	Me	A1	J10	S
395	H	Me	A1	J11	S
396	H	Me	A1	J12	S
397	H	Me	A1	J13	S
398	H	Me	A1	J14	S
399	H	Me	A1	J15	S
400	H	Me	A1	J16	S
401	H	Me	A1	J17	S
402	H	Me	A1	J18	S
403	H	Me	A1	J19	S
404	H	Me	A1	J20	S
405	H	Me	A1	J21	S
406	H	Me	A1	J22	S
407	H	Me	A1	J23	S
408	H	Me	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
409	H	Me	A1	J25	S
410	H	Me	A1	J26	S
411	H	Me	A1	J27	S
412	H	Me	A1	J28	S
413	H	Me	A1	J29	S
414	H	Me	A1	J30	S
415	H	Me	A1	J31	S
416	H	Me	A1	J32	S
417	H	Me	A2	J1	S
418	H	Me	A2	J2	S
419	H	Me	A2	J3	S
420	H	Me	A2	J4	S
421	H	Me	A2	J5	S
422	H	Me	A2	J6	S
423	H	Me	A2	J7	S
424	H	Me	A2	J8	S
425	H	Me	A2	J9	S
426	H	Me	A2	J10	S
427	H	Me	A2	J11	S
428	H	Me	A2	J12	S
429	H	Me	A2	J13	S
430	H	Me	A2	J14	S
431	H	Me	A2	J15	S
432	H	Me	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
433	H	Me	A2	J17	S
434	H	Me	A2	J18	S
435	H	Me	A2	J19	S
436	H	Me	A2	J20	S
437	H	Me	A2	J21	S
438	H	Me	A2	J22	S
439	H	Me	A2	J23	S
440	H	Me	A2	J24	S
441	H	Me	A2	J25	S
442	H	Me	A2	J26	S
443	H	Me	A2	J27	S
444	H	Me	A2	J28	S
445	H	Me	A2	J29	S
446	H	Me	A2	J30	S
447	H	Me	A2	J31	S
448	H	Me	A2	J32	S
449	H	Me	A3	J1	S
450	H	Me	A3	J2	S
451	H	Me	A3	J3	S
452	H	Me	A3	J4	S
453	H	Me	A3	J5	S
454	H	Me	A3	J6	S
455	H	Me	A3	J7	S
456	H	Me	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
457	H	Me	A3	J9	S
458	H	Me	A3	J10	S
459	H	Me	A3	J11	S
460	H	Me	A3	J12	S
461	H	Me	A3	J13	S
462	H	Me	A3	J14	S
463	H	Me	A3	J15	S
464	H	Me	A3	J16	S
465	H	Me	A3	J17	S
466	H	Me	A3	J18	S
467	H	Me	A3	J19	S
468	H	Me	A3	J20	S
469	H	Me	A3	J21	S
470	H	Me	A3	J22	S
471	H	Me	A3	J23	S
472	H	Me	A3	J24	S
473	H	Me	A3	J25	S
474	H	Me	A3	J26	S
475	H	Me	A3	J27	S
476	H	Me	A3	J28	S
477	H	Me	A3	J29	S
478	H	Me	A3	J30	S
479	H	Me	A3	J31	S
480	H	Me	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
481	Me	Me	A1	J1	S
482	Me	Me	A1	J2	S
483	Me	Me	A1	J3	S
484	Me	Me	A1	J4	S
485	Me	Me	A1	J5	S
486	Me	Me	A1	J6	S
487	Me	Me	A1	J7	S
488	Me	Me	A1	J8	S
489	Me	Me	A1	J9	S
490	Me	Me	A1	J10	S
491	Me	Me	A1	J11	S
492	Me	Me	A1	J12	S
493	Me	Me	A1	J13	S
494	Me	Me	A1	J14	S
495	Me	Me	A1	J15	S
496	Me	Me	A1	J16	S
497	Me	Me	A1	J17	S
498	Me	Me	A1	J18	S
499	Me	Me	A1	J19	S
500	Me	Me	A1	J20	S
501	Me	Me	A1	J21	S
502	Me	Me	A1	J22	S
503	Me	Me	A1	J23	S
504	Me	Me	A1	J24	S



化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
505	Me	Me	A1	J25	S
506	Me	Me	A1	J26	S
507	Me	Me	A1	J27	S
508	Me	Me	A1	J28	S
509	Me	Me	A1	J29	S
510	Me	Me	A1	J30	S
511	Me	Me	A1	J31	S
512	Me	Me	A1	J32	S
513	Me	Me	A2	J1	S
514	Me	Me	A2	J2	S
515	Me	Me	A2	J3	S
516	Me	Me	A2	J4	S
517	Me	Me	A2	J5	S
518	Me	Me	A2	J6	S
519	Me	Me	A2	J7	S
520	Me	Me	A2	J8	S
521	Me	Me	A2	J9	S
522	Me	Me	A2	J10	S
523	Me	Me	A2	J11	S
524	Me	Me	A2	J12	S
525	Me	Me	A2	J13	S
526	Me	Me	A2	J14	S
527	Me	Me	A2	J15	S
528	Me	Me	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
529	Me	Me	A2	J17	S
530	Me	Me	A2	J18	S
531	Me	Me	A2	J19	S
532	Me	Me	A2	J20	S
533	Me	Me	A2	J21	S
534	Me	Me	A2	J22	S
535	Me	Me	A2	J23	S
536	Me	Me	A2	J24	S
537	Me	Me	A2	J25	S
538	Me	Me	A2	J26	S
539	Me	Me	A2	J27	S
540	Me	Me	A2	J28	S
541	Me	Me	A2	J29	S
542	Me	Me	A2	J30	S
543	Me	Me	A2	J31	S
544	Me	Me	A2	J32	S
545	Me	Me	A3	J1	S
546	Me	Me	A3	J2	S
547	Me	Me	A3	J3	S
548	Me	Me	A3	J4	S
549	Me	Me	A3	J5	S
550	Me	Me	A3	J6	S
551	Me	Me	A3	J7	S
552	Me	Me	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
553	Me	Me	A3	J9	S
554	Me	Me	A3	J10	S
555	Me	Me	A3	J11	S
556	Me	Me	A3	J12	S
557	Me	Me	A3	J13	S
558	Me	Me	A3	J14	S
559	Me	Me	A3	J15	S
560	Me	Me	A3	J16	S
561	Me	Me	A3	J17	S
562	Me	Me	A3	J18	S
563	Me	Me	A3	J19	S
564	Me	Me	A3	J20	S
565	Me	Me	A3	J21	S
566	Me	Me	A3	J22	S
567	Me	Me	A3	J23	S
568	Me	Me	A3	J24	S
569	Me	Me	A3	J25	S
570	Me	Me	A3	J26	S
571	Me	Me	A3	J27	S
572	Me	Me	A3	J28	S
573	Me	Me	A3	J29	S
574	Me	Me	A3	J30	S
575	Me	Me	A3	J31	S
576	Me	Me	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
577	C1	C1	A1	J1	S
578	C1	C1	A1	J2	S
579	C1	C1	A1	J3	S
580	C1	C1	A1	J4	S
581	C1	C1	A1	J5	S
582	C1	C1	A1	J6	S
583	C1	C1	A1	J7	S
584	C1	C1	A1	J8	S
585	C1	C1	A1	J9	S
586	C1	C1	A1	J10	S
587	C1	C1	A1	J11	S
588	C1	C1	A1	J12	S
589	C1	C1	A1	J13	S
590	C1	C1	A1	J14	S
591	C1	C1	A1	J15	S
592	C1	C1	A1	J16	S
593	C1	C1	A1	J17	S
594	C1	C1	A1	J18	S
595	C1	C1	A1	J19	S
596	C1	C1	A1	J20	S
597	C1	C1	A1	J21	S
598	C1	C1	A1	J22	S
599	C1	C1	A1	J23	S
600	C1	C1	A1	J24	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
601	C1	C1	A1	J25	S
602	C1	C1	A1	J26	S
603	C1	C1	A1	J27	S
604	C1	C1	A1	J28	S
605	C1	C1	A1	J29	S
606	C1	C1	A1	J30	S
607	C1	C1	A1	J31	S
608	C1	C1	A1	J32	S
609	C1	C1	A2	J1	S
610	C1	C1	A2	J2	S
611	C1	C1	A2	J3	S
612	C1	C1	A2	J4	S
613	C1	C1	A2	J5	S
614	C1	C1	A2	J6	S
615	C1	C1	A2	J7	S
616	C1	C1	A2	J8	S
617	C1	C1	A2	J9	S
618	C1	C1	A2	J10	S
619	C1	C1	A2	J11	S
620	C1	C1	A2	J12	S
621	C1	C1	A2	J13	S
622	C1	C1	A2	J14	S
623	C1	C1	A2	J15	S
624	C1	C1	A2	J16	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
625	C1	C1	A2	J17	S
626	C1	C1	A2	J18	S
627	C1	C1	A2	J19	S
628	C1	C1	A2	J20	S
629	C1	C1	A2	J21	S
630	C1	C1	A2	J22	S
631	C1	C1	A2	J23	S
632	C1	C1	A2	J24	S
633	C1	C1	A2	J25	S
634	C1	C1	A2	J26	S
635	C1	C1	A2	J27	S
636	C1	C1	A2	J28	S
637	C1	C1	A2	J29	S
638	C1	C1	A2	J30	S
639	C1	C1	A2	J31	S
640	C1	C1	A2	J32	S
641	C1	C1	A3	J1	S
642	C1	C1	A3	J2	S
643	C1	C1	A3	J3	S
644	C1	C1	A3	J4	S
645	C1	C1	A3	J5	S
646	C1	C1	A3	J6	S
647	C1	C1	A3	J7	S
648	C1	C1	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
649	C1	C1	A3	J9	S
650	C1	C1	A3	J10	S
651	C1	C1	A3	J11	S
652	C1	C1	A3	J12	S
653	C1	C1	A3	J13	S
654	C1	C1	A3	J14	S
655	C1	C1	A3	J15	S
656	C1	C1	A3	J16	S
657	C1	C1	A3	J17	S
658	C1	C1	A3	J18	S
659	C1	C1	A3	J19	S
660	C1	C1	A3	J20	S
661	C1	C1	A3	J21	S
662	C1	C1	A3	J22	S
663	C1	C1	A3	J23	S
664	C1	C1	A3	J24	S
665	C1	C1	A3	J25	S
666	C1	C1	A3	J26	S
667	C1	C1	A3	J27	S
668	C1	C1	A3	J28	S
669	C1	C1	A3	J29	S
670	C1	C1	A3	J30	S
671	C1	C1	A3	J31	S
672	C1	C1	A3	J32	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
673	H	H	A1	J1	-
674	H	H	A1	J2	-
675	H	H	A1	J3	-
676	H	H	A1	J4	-
677	H	H	A1	J5	-
678	H	H	A1	J6	-
679	H	H	A1	J7	-
680	H	H	A1	J8	-
681	H	H	A1	J9	-
682	H	H	A1	J10	-
683	H	H	A1	J11	-
684	H	H	A1	J12	-
685	H	H	A1	J13	-
686	H	H	A1	J14	-
687	H	H	A1	J15	-
688	H	H	A1	J16	-
689	H	H	A1	J17	-
690	H	H	A1	J18	-
691	H	H	A1	J19	-
692	H	H	A1	J20	-
693	H	H	A1	J21	-
694	H	H	A1	J22	-
695	H	H	A1	J23	-
696	H	H	A1	J24	-



化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
697	H	H	A1	J25	-
698	H	H	A1	J26	-
699	H	H	A1	J27	-
700	H	H	A1	J28	-
701	H	H	A1	J29	-
702	H	H	A1	J30	-
703	H	H	A1	J31	-
704	H	H	A1	J32	-
705	H	H	A2	J1	-
706	H	H	A2	J2	-
707	H	H	A2	J3	-
708	H	H	A2	J4	-
709	H	H	A2	J5	-
710	H	H	A2	J6	-
711	H	H	A2	J7	-
712	H	H	A2	J8	-
713	H	H	A2	J9	-
714	H	H	A2	J10	-
715	H	H	A2	J11	-
716	H	H	A2	J12	-
717	H	H	A2	J13	-
718	H	H	A2	J14	-
719	H	H	A2	J15	-
720	H	H	A2	J16	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
721	H	H	A2	J17	-
722	H	H	A2	J18	-
723	H	H	A2	J19	-
724	H	H	A2	J20	-
725	H	H	A2	J21	-
726	H	H	A2	J22	-
727	H	H	A2	J23	-
728	H	H	A2	J24	-
729	H	H	A2	J25	-
730	H	H	A2	J26	-
731	H	H	A2	J27	-
732	H	H	A2	J28	-
733	H	H	A2	J29	-
734	H	H	A2	J30	-
735	H	H	A2	J31	-
736	H	H	A2	J32	-
737	H	H	A3	J1	-
738	H	H	A3	J2	-
739	H	H	A3	J3	-
740	H	H	A3	J4	-
741	H	H	A3	J5	-
742	H	H	A3	J6	-
743	H	H	A3	J7	-
744	H	H	A3	J8	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
745	H	H	A3	J9	-
746	H	H	A3	J10	-
747	H	H	A3	J11	-
748	H	H	A3	J12	-
749	H	H	A3	J13	-
750	H	H	A3	J14	-
751	H	H	A3	J15	-
752	H	H	A3	J16	-
753	H	H	A3	J17	-
754	H	H	A3	J18	-
755	H	H	A3	J19	-
756	H	H	A3	J20	-
757	H	H	A3	J21	-
758	H	H	A3	J22	-
759	H	H	A3	J23	-
760	H	H	A3	J24	-
761	H	H	A3	J25	-
762	H	H	A3	J26	-
763	H	H	A3	J27	-
764	H	H	A3	J28	-
765	H	H	A3	J29	-
766	H	H	A3	J30	-
767	H	H	A3	J31	-
768	H	H	A3	J32	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
769	MeO	H	A1	J1	-
770	MeO	H	A1	J2	-
771	MeO	H	A1	J3	-
772	MeO	H	A1	J4	-
773	MeO	H	A1	J5	-
774	MeO	H	A1	J6	-
775	MeO	H	A1	J7	-
776	MeO	H	A1	J8	-
777	MeO	H	A1	J9	-
778	MeO	H	A1	J10	-
779	MeO	H	A1	J11	-
780	MeO	H	A1	J12	-
781	MeO	H	A1	J13	-
782	MeO	H	A1	J14	-
783	MeO	H	A1	J15	-
784	MeO	H	A1	J16	-
785	MeO	H	A1	J17	-
786	MeO	H	A1	J18	-
787	MeO	H	A1	J19	-
788	MeO	H	A1	J20	-
789	MeO	H	A1	J21	-
790	MeO	H	A1	J22	-
791	MeO	H	A1	J23	-
792	MeO	H	A1	J24	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
793	MeO	H	A1	J25	-
794	MeO	H	A1	J26	-
795	MeO	H	A1	J27	-
796	MeO	H	A1	J28	-
797	MeO	H	A1	J29	-
798	MeO	H	A1	J30	-
799	MeO	H	A1	J31	-
800	MeO	H	A1	J32	-
801	MeO	H	A2	J1	-
802	MeO	H	A2	J2	-
803	MeO	H	A2	J3	-
804	MeO	H	A2	J4	-
805	MeO	H	A2	J5	-
806	MeO	H	A2	J6	-
807	MeO	H	A2	J7	-
808	MeO	H	A2	J8	-
809	MeO	H	A2	J9	-
810	MeO	H	A2	J10	-
811	MeO	H	A2	J11	-
812	MeO	H	A2	J12	-
813	MeO	H	A2	J13	-
814	MeO	H	A2	J14	-
815	MeO	H	A2	J15	-
816	MeO	H	A2	J16	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
817	MeO	H	A2	J17	-
818	MeO	H	A2	J18	-
819	MeO	H	A2	J19	-
820	MeO	H	A2	J20	-
821	MeO	H	A2	J21	-
822	MeO	H	A2	J22	-
823	MeO	H	A2	J23	-
824	MeO	H	A2	J24	-
825	MeO	H	A2	J25	-
826	MeO	H	A2	J26	-
827	MeO	H	A2	J27	-
828	MeO	H	A2	J28	-
829	MeO	H	A2	J29	-
830	MeO	H	A2	J30	-
831	MeO	H	A2	J31	-
832	MeO	H	A2	J32	-
833	MeO	H	A3	J1	-
834	MeO	H	A3	J2	-
835	MeO	H	A3	J3	-
836	MeO	H	A3	J4	-
837	MeO	H	A3	J5	-
838	MeO	H	A3	J6	-
839	MeO	H	A3	J7	-
840	MeO	H	A3	J8	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
841	MeO	H	A3	J9	-
842	MeO	H	A3	J10	-
843	MeO	H	A3	J11	-
844	MeO	H	A3	J12	-
845	MeO	H	A3	J13	-
846	MeO	H	A3	J14	-
847	MeO	H	A3	J15	-
848	MeO	H	A3	J16	-
849	MeO	H	A3	J17	-
850	MeO	H	A3	J18	-
851	MeO	H	A3	J19	-
852	MeO	H	A3	J20	-
853	MeO	H	A3	J21	-
854	MeO	H	A3	J22	-
855	MeO	H	A3	J23	-
856	MeO	H	A3	J24	-
857	MeO	H	A3	J25	-
858	MeO	H	A3	J26	-
859	MeO	H	A3	J27	-
860	MeO	H	A3	J28	-
861	MeO	H	A3	J29	-
862	MeO	H	A3	J30	-
863	MeO	H	A3	J31	-
864	MeO	H	A3	J32	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
865	CN	H	A1	J1	-
866	CN	H	A1	J2	-
867	CN	H	A1	J3	-
868	CN	H	A1	J4	-
869	CN	H	A1	J5	-
870	CN	H	A1	J6	-
871	CN	H	A1	J7	-
872	CN	H	A1	J8	-
873	CN	H	A1	J9	-
874	CN	H	A1	J10	-
875	CN	H	A1	J11	-
876	CN	H	A1	J12	-
877	CN	H	A1	J13	-
878	CN	H	A1	J14	-
879	CN	H	A1	J15	-
880	CN	H	A1	J16	-
881	CN	H	A1	J17	-
882	CN	H	A1	J18	-
883	CN	H	A1	J19	-
884	CN	H	A1	J20	-
885	CN	H	A1	J21	-
886	CN	H	A1	J22	-
887	CN	H	A1	J23	-
888	CN	H	A1	J24	-



化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
889	CN	H	A1	J25	-
890	CN	H	A1	J26	-
891	CN	H	A1	J27	-
892	CN	H	A1	J28	-
893	CN	H	A1	J29	-
894	CN	H	A1	J30	-
895	CN	H	A1	J31	-
896	CN	H	A1	J32	-
897	CN	H	A2	J1	-
898	CN	H	A2	J2	-
899	CN	H	A2	J3	-
900	CN	H	A2	J4	-
901	CN	H	A2	J5	-
902	CN	H	A2	J6	-
903	CN	H	A2	J7	-
904	CN	H	A2	J8	-
905	CN	H	A2	J9	-
906	CN	H	A2	J10	-
907	CN	H	A2	J11	-
908	CN	H	A2	J12	-
909	CN	H	A2	J13	-
910	CN	H	A2	J14	-
911	CN	H	A2	J15	-
912	CN	H	A2	J16	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
913	CN	H	A2	J17	-
914	CN	H	A2	J18	-
915	CN	H	A2	J19	-
916	CN	H	A2	J20	-
917	CN	H	A2	J21	-
918	CN	H	A2	J22	-
919	CN	H	A2	J23	-
920	CN	H	A2	J24	-
921	CN	H	A2	J25	-
922	CN	H	A2	J26	-
923	CN	H	A2	J27	-
924	CN	H	A2	J28	-
925	CN	H	A2	J29	-
926	CN	H	A2	J30	-
927	CN	H	A2	J31	-
928	CN	H	A2	J32	-
929	CN	H	A3	J1	-
930	CN	H	A3	J2	-
931	CN	H	A3	J3	-
932	CN	H	A3	J4	-
933	CN	H	A3	J5	-
934	CN	H	A3	J6	-
935	CN	H	A3	J7	-
936	CN	H	A3	J8	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
937	CN	H	A3	J9	-
938	CN	H	A3	J10	-
939	CN	H	A3	J11	-
940	CN	H	A3	J12	-
941	CN	H	A3	J13	-
942	CN	H	A3	J14	-
943	CN	H	A3	J15	-
944	CN	H	A3	J16	-
945	CN	H	A3	J17	-
946	CN	H	A3	J18	-
947	CN	H	A3	J19	-
948	CN	H	A3	J20	-
949	CN	H	A3	J21	-
950	CN	H	A3	J22	-
951	CN	H	A3	J23	-
952	CN	H	A3	J24	-
953	CN	H	A3	J25	-
954	CN	H	A3	J26	-
955	CN	H	A3	J27	-
956	CN	H	A3	J28	-
957	CN	H	A3	J29	-
958	CN	H	A3	J30	-
959	CN	H	A3	J31	-
960	CN	H	A3	J32	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
961	Me	Me	A1	J1	-
962	Me	Me	A1	J2	-
963	Me	Me	A1	J3	-
964	Me	Me	A1	J4	-
965	Me	Me	A1	J5	-
966	Me	Me	A1	J6	-
967	Me	Me	A1	J7	-
968	Me	Me	A1	J8	-
969	Me	Me	A1	J9	-
970	Me	Me	A1	J10	-
971	Me	Me	A1	J11	-
972	Me	Me	A1	J12	-
973	Me	Me	A1	J13	-
974	Me	Me	A1	J14	-
975	Me	Me	A1	J15	-
976	Me	Me	A1	J16	-
977	Me	Me	A1	J17	-
978	Me	Me	A1	J18	-
979	Me	Me	A1	J19	-
980	Me	Me	A1	J20	-
981	Me	Me	A1	J21	-
982	Me	Me	A1	J22	-
983	Me	Me	A1	J23	-
984	Me	Me	A1	J24	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
985	Me	Me	A1	J25	-
986	Me	Me	A1	J26	-
987	Me	Me	A1	J27	-
988	Me	Me	A1	J28	-
989	Me	Me	A1	J29	-
990	Me	Me	A1	J30	-
991	Me	Me	A1	J31	-
992	Me	Me	A1	J32	-
993	Me	Me	A2	J1	-
994	Me	Me	A2	J2	-
995	Me	Me	A2	J3	-
996	Me	Me	A2	J4	-
997	Me	Me	A2	J5	-
998	Me	Me	A2	J6	-
999	Me	Me	A2	J7	-
1000	Me	Me	A2	J8	-
1001	Me	Me	A2	J9	-
1002	Me	Me	A2	J10	-
1003	Me	Me	A2	J11	-
1004	Me	Me	A2	J12	-
1005	Me	Me	A2	J13	-
1006	Me	Me	A2	J14	-
1007	Me	Me	A2	J15	-
1008	Me	Me	A2	J16	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1009	Me	Me	A2	J17	-
1010	Me	Me	A2	J18	-
1011	Me	Me	A2	J19	-
1012	Me	Me	A2	J20	-
1013	Me	Me	A2	J21	-
1014	Me	Me	A2	J22	-
1015	Me	Me	A2	J23	-
1016	Me	Me	A2	J24	-
1017	Me	Me	A2	J25	-
1018	Me	Me	A2	J26	-
1019	Me	Me	A2	J27	-
1020	Me	Me	A2	J28	-
1021	Me	Me	A2	J29	-
1022	Me	Me	A2	J30	-
1023	Me	Me	A2	J31	-
1024	Me	Me	A2	J32	-
1025	Me	Me	A3	J1	-
1026	Me	Me	A3	J2	-
1027	Me	Me	A3	J3	-
1028	Me	Me	A3	J4	-
1029	Me	Me	A3	J5	-
1030	Me	Me	A3	J6	-
1031	Me	Me	A3	J7	-
1032	Me	Me	A3	J8	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1033	Me	Me	A3	J9	-
1034	Me	Me	A3	J10	-
1035	Me	Me	A3	J11	-
1036	Me	Me	A3	J12	-
1037	Me	Me	A3	J13	-
1038	Me	Me	A3	J14	-
1039	Me	Me	A3	J15	-
1040	Me	Me	A3	J16	-
1041	Me	Me	A3	J17	-
1042	Me	Me	A3	J18	-
1043	Me	Me	A3	J19	-
1044	Me	Me	A3	J20	-
1045	Me	Me	A3	J21	-
1046	Me	Me	A3	J22	-
1047	Me	Me	A3	J23	-
1048	Me	Me	A3	J24	-
1049	Me	Me	A3	J25	-
1050	Me	Me	A3	J26	-
1051	Me	Me	A3	J27	-
1052	Me	Me	A3	J28	-
1053	Me	Me	A3	J29	-
1054	Me	Me	A3	J30	-
1055	Me	Me	A3	J31	-
1056	Me	Me	A3	J32	-

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1057	H	MeO	A1	J1	S
1058	H	MeO	A1	J2	S
1059	H	MeO	A1	J3	S
1060	H	MeO	A1	J4	S
1061	H	MeO	A1	J5	S
1062	H	MeO	A1	J6	S
1063	H	MeO	A1	J7	S
1064	H	MeO	A1	J8	S
1065	H	MeO	A1	J9	S
1066	H	MeO	A1	J10	S
1067	H	MeO	A1	J11	S
1068	H	MeO	A1	J12	S
1069	H	MeO	A1	J13	S
1070	H	MeO	A1	J14	S
1071	H	MeO	A1	J15	S
1072	H	MeO	A1	J16	S
1073	H	MeO	A1	J17	S
1074	H	MeO	A1	J18	S
1075	H	MeO	A1	J19	S
1076	H	MeO	A1	J20	S
1077	H	MeO	A1	J21	S
1078	H	MeO	A1	J22	S
1079	H	MeO	A1	J23	S
1080	H	MeO	A1	J24	S



化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1081	H	MeO	A1	J25	S
1082	H	MeO	A1	J26	S
1083	H	MeO	A1	J27	S
1084	H	MeO	A1	J28	S
1085	H	MeO	A1	J29	S
1086	H	MeO	A1	J30	S
1087	H	MeO	A1	J31	S
1088	H	MeO	A1	J32	S
1089	H	MeO	A2	J1	S
1090	H	MeO	A2	J2	S
1091	H	MeO	A2	J3	S
1092	H	MeO	A2	J4	S
1093	H	MeO	A2	J5	S
1094	H	MeO	A2	J6	S
1095	H	MeO	A2	J7	S
1096	H	MeO	A2	J8	S
1097	H	MeO	A2	J9	S
1098	H	MeO	A2	J10	S
1099	H	MeO	A2	J11	S
1100	H	MeO	A2	J12	S
1101	H	MeO	A2	J13	S
1102	H	MeO	A2	J14	S
1103	H	MeO	A2	J15	S
1104	H	MeO	A2	J16	S

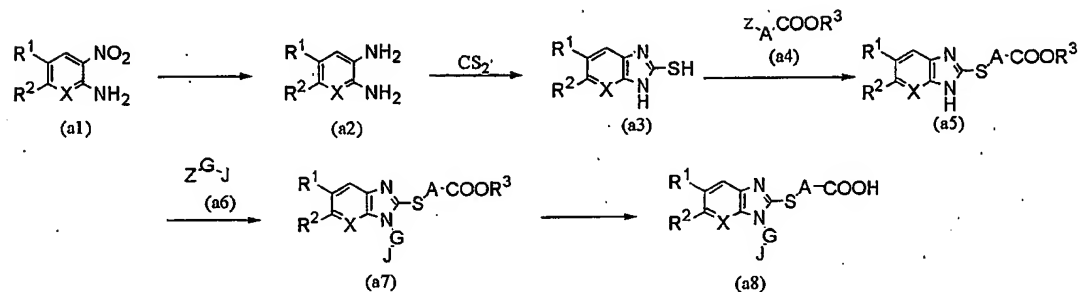
化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1105	H	MeO	A2	J17	S
1106	H	MeO	A2	J18	S
1107	H	MeO	A2	J19	S
1108	H	MeO	A2	J20	S
1109	H	MeO	A2	J21	S
1110	H	MeO	A2	J22	S
1111	H	MeO	A2	J23	S
1112	H	MeO	A2	J24	S
1113	H	MeO	A2	J25	S
1114	H	MeO	A2	J26	S
1115	H	MeO	A2	J27	S
1116	H	MeO	A2	J28	S
1117	H	MeO	A2	J29	S
1118	H	MeO	A2	J30	S
1119	H	MeO	A2	J31	S
1120	H	MeO	A2	J32	S
1121	H	MeO	A3	J1	S
1122	H	MeO	A3	J2	S
1123	H	MeO	A3	J3	S
1124	H	MeO	A3	J4	S
1125	H	MeO	A3	J5	S
1126	H	MeO	A3	J6	S
1127	H	MeO	A3	J7	S
1128	H	MeO	A3	J8	S

化合物 NO.	R1	R2	A	J	M
1129	H	MeO	A3	J9	S
1130	H	MeO	A3	J10	S
1131	H	MeO	A3	J11	S
1132	H	MeO	A3	J12	S
1133	H	MeO	A3	J13	S
1134	H	MeO	A3	J14	S
1135	H	MeO	A3	J15	S
1136	H	MeO	A3	J16	S
1137	H	MeO	A3	J17	S
1138	H	MeO	A3	J18	S
1139	H	MeO	A3	J19	S
1140	H	MeO	A3	J20	S
1141	H	MeO	A3	J21	S
1142	H	MeO	A3	J22	S
1143	H	MeO	A3	J23	S
1144	H	MeO	A3	J24	S
1145	H	MeO	A3	J25	S
1146	H	MeO	A3	J26	S
1147	H	MeO	A3	J27	S
1148	H	MeO	A3	J28	S
1149	H	MeO	A3	J29	S
1150	H	MeO	A3	J30	S
1151	H	MeO	A3	J31	S
1152	H	MeO	A3	J32	S

本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) において、EがCOOR<sup>3</sup>、MがSの場合は、以下に示す合成法 (A) または合成法 (B) により製造することができる。

### 合成法 (A)

5



[式中、Zはハロゲンまたはアンモニウム塩を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、G、J、およびXは前記定義に同じである。]

- すなわち、2-ニトロアニリン誘導体 (a 1) のニトロ基を還元しオルトフェニレンジアミン (a 2) を得る。これにCS<sub>2</sub>を反応させ、化合物 (a 3) とした後、これにハライドエステル誘導体 (a 4) を反応させて (a 5) を得、さらにこれにハライド誘導体またはアンモニウム塩 (a 6) を反応させて本発明の化合物 (a 7) を得ることができる。また、必要に応じてこれを加水分解することにより、R<sup>3</sup>が水素原子であるベンズイミダゾール誘導体 (a 8) を得ることができる。

ニトロ基の還元は、通常の接触還元反応の条件に従い、例えばPd-C等の触媒存在下、酸性、中性、アルカリ性条件下、室温～100℃の温度で水素ガスと反応させることにより行うことができる。また、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法、中性またはアルカリ性条件下で亜鉛末を用いる方法により行うこともできる。

オルトフェニレンジアミン誘導体 (a 2) とCS<sub>2</sub>の反応は、例えばザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 1954年19巻631-637頁 (ピリジン溶液) またはザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 1993年36

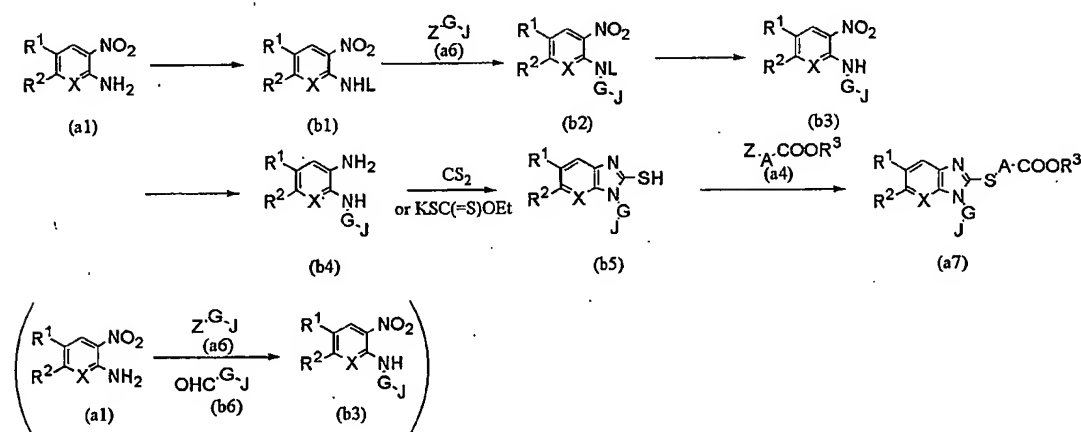
巻1175-1187頁(エタノール溶液)記載の方法により行うことができる。

チオベンズイミダゾール類(a3)とハライドエステル(a4)との反応は、通常のS-アルキル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et<sub>3</sub>N、NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行うことができる。

チオベンズイミダゾール類(a5)とハライド誘導体またはアンモニウム塩(a6)との反応は、通常のN-アルキル化もしくはN-アシル化反応の条件に従い、例えばNaH、Et<sub>3</sub>N、NaOH、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等の塩基の存在下に0℃～200℃の温度で攪拌することにより行うことができる。

カルボキシ保護基R<sup>3</sup>の脱離反応としては、水酸化リチウム等のアルカリまたは塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて加水分解する方法を用いることが好ましい。

#### 合成法(B)



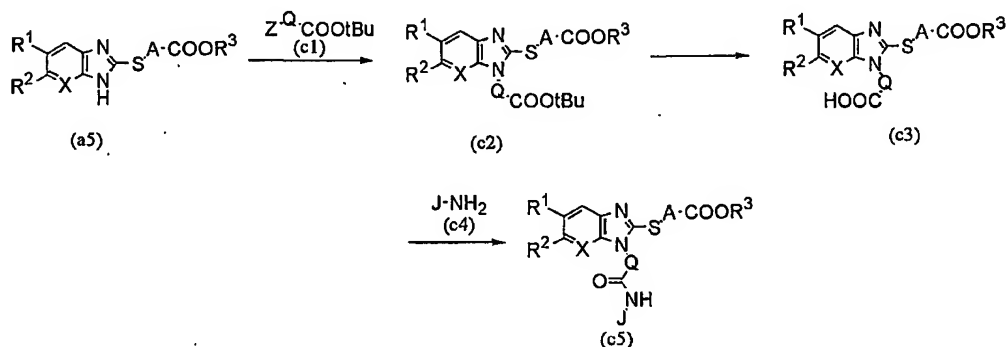
すなわち、2-ニトロアニリン誘導体(a1)のアミノ基を適当な保護基Lにより保護して(b1)を得る。これにハライド誘導体またはアンモニウム塩(a6)を反応させて(b2)を得、Lを脱保護することにより(b3)を得る。(b3)のニトロ基を還元し、オルトフェニレンジアミン誘導体(b4)を得る。これにCS<sub>2</sub>もしくはKSC(=S)OEtを反応させ、化合物(b

5) として、これにハライドエステル誘導体 (a 4) を反応させて本発明のベンズイミダゾール誘導体 (a 7) を得ることができる。また、必要に応じてこれを加水分解反応することにより本発明の R<sup>3</sup> が水素原子であるベンズイミダゾール誘導体を得ることができる。

- 5     2-ニトロアニリン誘導体 (a 1) に対して無保護のままハライド誘導体またはアンモニウム塩 (a 6) またはアルデヒド誘導体 (b 6) を反応させることにより化合物 (b 3) を直接得ることも可能である。保護基 L としては、トリフルオロアセチル基、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基等が挙げられる。2-ニトロアニリン誘導体 (a 1) とアルデヒド誘導体 (b
- 10   6) の反応は、LiAlH<sub>4</sub>、NaBH<sub>4</sub>、NaBH<sub>3</sub>CN、NaBH(OAc)<sub>3</sub> などの複合水素化合物やジボラン等の還元剤を用い、エタノール、メタノール、ジクロロメタン等の溶媒中、0℃～200℃の温度条件下で通常還元アミノ化の方法により行うことができる。また、オルトフェニレンジアミン誘導体 (b 4) と CS<sub>2</sub> の反応は、合成法 (A) と同様に行うことができ、KSC(=S)OEt との反応は、例えばオーガニック・シンセシス (OS) 1963 年 4 巻 569-570 頁記載の方法により行うことができる。その他の反応は合成法 (A) と同様に行うことができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) において、E が COOR<sup>3</sup>、M が S、G がアミド結合である場合、以下に示す合成法 (C) により製造することができる。

#### 合成法 (C)



[式中、Qはメチレン基、フェニレン基等を示し、Zはハロゲンを示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、J、およびXは前記定義に同じである。ただし、R<sup>3</sup>はメチル基、エチル基等の酸性においては不活性な保護基とする。]

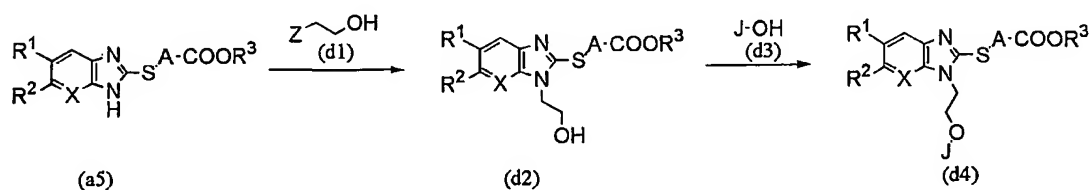
すなわち、チオベンズイミダゾール化合物 (a 5) に *tert*-ブチルエステルハライド誘導体 (c 1) を反応させて化合物 (c 2) を得る。これを酸性条件下で加水分解することにより (c 3) を得る。これにアミン誘導体 (c 4) を縮合させて本発明の化合物 (c 5) を得ることができる。また、必要に応じてこれを加水分解することにより、R<sup>3</sup>が水素原子である本発明のベンズイミダゾール誘導体を得られる。

10 縮合アミド化の条件は縮合剤を用いる一般的な方法が用いられる。縮合剤としては、DCC、DIPC、EDC=WSCl、WSCl・HCl、BOP、DPPA等が挙げられ、これらを単独で用いるかまたはHONSu、HOBT、HOObt等と組み合わせて用いる。反応はTHF、クロロホルム、*t*-ブタノール等の適当な溶媒中、0℃～200℃の温度条件下で行われる。その他  
15 の反応については合成法 (A) と同様に行うことができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) においてEがCOOR<sup>3</sup>、MがS、Gがエーテル結合を有する場合は、以下に示す合成法 (D) により製造することができる。

合成法 (D)

20



[式中、Zはハロゲンを示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A、J、およびXは前記定義に同じである。]

25 すなわち、チオベンズイミダゾール化合物 (a 5) に、たとえばハライドアルコール誘導体 (d 1) を反応させ、化合物 (d 2) を得る。これにフェノー

ル誘導体 (d 3) を反応させ、本発明化合物 (d 4) を得ることができる。また、必要に応じてこれを加水分解することにより  $R^3$  が水素原子であるベンズイミダゾール誘導体を得られる。

エーテル化反応はトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン化合物および DEAD、TMAD 等のアゾ化合物を用い、N-メチルモルホリン、THF などの適当な溶媒中、 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$  の温度条件下で光延反応およびその類似反応により行われる。その他の反応については合成法 (A) と同様に行うことができる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) において、E がテトラゾール-5-イル、M が S である場合は、以下に示す合成法 (E) により製造することができる。

#### 合成法 (E)



15

[式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、A、G、J、および X は前記定義に同じである。]

ニトリル体 (e 1) を種々のアジ化合物と反応させてテトラゾール体 (e 2) に変換する。アジ化合物としてはトリメチルスズアジド等のトリアルキルスズアジド化合物、アジ化水素酸またはそのアンモニウム塩などが挙げられる。

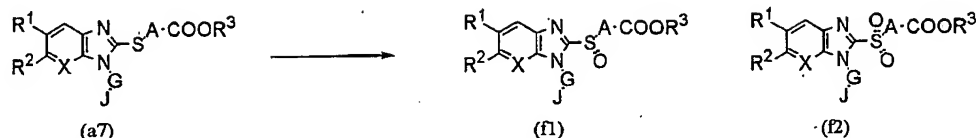
有機スズアジド化合物を用いるときは化合物 (e 1) に対して 1~4 倍モル量程度用いるのがよい。またアジ化水素酸またはそのアンモニウム塩を用いるときは、アジ化ナトリウムと塩化アンモニウムまたはトリエチルアミン等の 3 級アミンを化合物 (e 1) に対して 1~5 倍モル量程度用いるのがよい。各反応は  $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$  の温度で、トルエン、ベンゼン、DMF 等の溶媒を用いることにより行われる。

25

本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) において、M が SO または  $\text{SO}_2$  の場合は、以下に示す合成法 (F) により製造することができる。



## 合成法 (F)

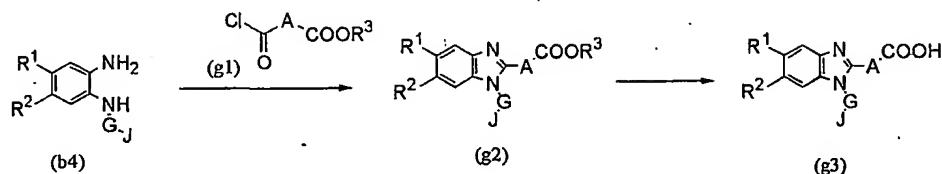


- 5 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、G、J、およびXは前記定義に同じ。]

すなわち、ベンズイミダゾール化合物 (a 7) を過酸化化合物と適当な溶媒中で反応させることによりスルホキシド誘導体 (f 1) および/またはスルホン誘導体 (f 2) が得られる。用いられる過酸化化合物としては、例えば過安息香酸、 $m$ -クロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられ、用いられる溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等が挙げられる。化合物 (a 7) と過酸化化合物との使用割合としては、特に限定がなく、広い範囲で適宜選択すればよいが、一般的に1.2倍モル～5倍モル量程度用いることが好ましい。各反応は通常0～50℃程度、好ましくは0℃～室温で行われ、一般的に4～20時間程度で終了する。

- 15 本発明のベンズイミダゾール誘導体 (1) において、Mが単結合の場合は、以下に示す合成法 (G) により製造することができる。

## 合成法 (G)



20

- [式中、X、A、G、J、および $R^3$ は前記定義に同じ。]

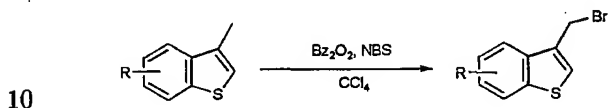
すなわち、ジアミン化合物 (b 4) に公知の酸クロリド誘導体 (g 1) を反応させ、本発明のベンズイミダゾール誘導体 (g 2) を得ることができる。また (g 2) の $-COOR^3$ を必要に応じて加水分解することで、 $R^3$ が水素原子

であるベンズイミダゾール誘導体 (g 3) を得ることができる。

なお、環化反応はザ・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 1993年36巻1175-1187頁に記載されている。

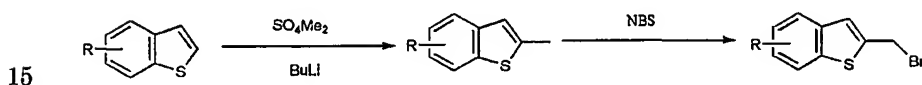
- 5 また、合成法 (A) ~ (F) に記された Z-G-J は多数の刊行物等を参考にして合成することができる。

例えば、ベンゾチオフェンハライド誘導体に関しては以下の文献・特許明細書を参考にして合成できる。



J. Chem. Soc. (1965), 774

J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, (1972), 3011



JACS, 74, 664, (1951); Patent US4282227

- 20 その他にも以下の文献・特許明細書を参考に合成可能である。すなわち、下記の文献記載の反応のみでなく、一般的な反応、例えば、酸化・還元または H のハロゲン化等を組み合わせることで、合成可能である。

- J Chem Soc, (1965), 774; Bull Chem Soc Jpn (1968), 41, 2215; 特開平 10-298180; Sulfur Reports, (1999), vol. 22, 1-47; J Chem Soc comm., (1988), 888; J. Heterocyclic Chem., 19, 859, (1982); Synthetic Communication, (1991), 21, 959; Tetrahedron Letters, (1992), Vol. 33, 25 No. 49, 7499; Synthetic Communications, (1993), 23(6), 743; 特開2000-239270; J. Med. Chem., (1985), 28, 1896, Arch Pharm, (1975), 308, 7, 513; Khim Geterotsikl Soedin, (1973), 8, 1026; Bull. Chem. Soc. Jpn.,

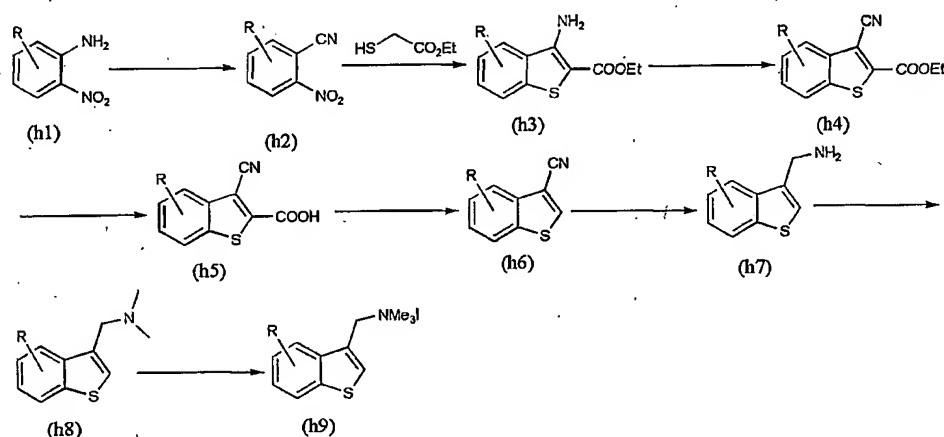
(1997), 70, 891; J. Chem. Soc. PerkinI, (1973), 750; J. Chem. Soc. Chem. Comm., (1974), 849; J. Chem. Soc. Comm., (1972), 83

特にJ. Chem. Soc. Chem. Comm., (1974), 849を参考にするとベンゾチオフェン3位のヒドロキシメチル体の合成は容易である。

- 5 ヨウ化物についてはC I、B r 体をN a I 等でハロゲン交換することで得ることができる。

また、ベンゾチオフェン4級アンモニウム塩誘導体は前述のベンゾチオフェンハライド誘導体にジメチルアミン等の適当なアミンを反応させることで合成できる。その他、例えば以下のようにしても合成できる。

# 10 合成法 (H)



- 15 [式中、Rは前記J中の置換基を表し、置換個数は任意であり、独立の置換基であってよい。]

すなわち、2-ニトロアニリン誘導体 (h 1) のアミノ基をシアノ体 (h 2) とし、2-メルカプト酢酸エチルと反応させて環化したベンゾチオフェン誘導体 (h 3) を得る。さらにアミノ基をシアノ化してシアノ体 (h 4) とし、エステル加水分解してカルボン酸 (h 5) を得る。カルボン酸を脱炭酸して (h 6) を得る。続いて、シアノ基を還元してアミノ体 (h 7) とし、N-ジメチル化して (h 8) を得、さらにN-メチル化して4級塩 (h 9) を得ることができる。

20

2-ニトロアニリン誘導体 (h 1) のアミノ基のシアノ化は、例えば塩酸、亜硝酸ナトリウムを用いてアミノ基をジアゾニウムとし、さらに塩化銅 (I)、シアン化カリウムを反応させてシアノ体に変換できる。

シアノ体 (h 2) からベンゾチオフェン誘導体 (h 3) への反応は、例えば  
5 Synthetic Communications, 23 (6), 743-748 (1993)、Farmaco, Ed. Sci.,  
43, 1165 (1988) 記載の方法を参考にし、適当な塩基試薬存在下、DMF等の  
適当な溶媒中、2-メルカプト酢酸エチルと加熱して環化したベンゾチオフェ  
ン誘導体 (h 3) を得ることができる。

(h 3) のシアノ化については、シアン化銅と亜硝酸 t-ブチルを適当な温  
10 度条件下、DMSO等の適当な溶媒中で反応させることでシアノ体 (h 4) へ  
と変換できる。

エステルの加水分解は、通常一般的に用いられる方法により可能であり、例  
えば水酸化ナトリウム等の適当な塩基試薬存在下、THF-MeOH等の適当  
な溶媒中、エステル加水分解してカルボン酸 (h 5) を得ることができる。

15 カルボン酸の脱炭酸反応は、銅触媒存在下、キノリン溶媒等の適当な溶媒中  
で加熱して行うことができる。

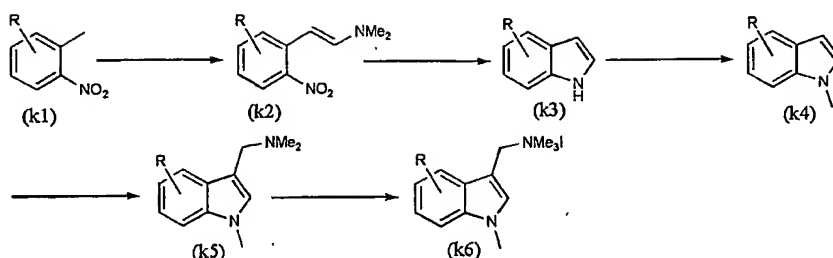
シアノ基のアミノ基への還元は、例えば水素化リチウムアルミニウム等の適  
当な還元剤を用いて、適当な温度条件下、Et<sub>2</sub>O-THF等の適当な溶媒中  
で還元してアミノ体を得ることができる。

20 アミノ基のジメチル化は、例えばギ酸、ホルマリン水溶液中で加熱すること  
で行うことができる。

アミノ基の4級塩化は、例えばエタノール溶媒中、ヨウ化メチルと反応させ  
て行うことができる。

インドール4級アミン塩誘導体は、例えば以下の方法により合成可能である  
25 。

合成法 (K)



[式中、Rは前記J中の置換基を表し、置換個数は任意であり、独立の置換基であってよい。]

- 5 すなわち、ニトロ体 (k1) をエナミン化してエナミン (k2) とし、続いて、Reissertの方法によりインドール環化してインドール体 (k3) とする。さらにN-ジメチル化し、Mannich反応により3位ジメチルアミノメチル体 (k5) とし、続いてN-メチル化して4級アミン塩 (k6) を得ることができる。

- 10 エナミン化反応は、例えばオーニトロトルエン誘導体 (k1) にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、ピロリジンを用い、DMF等の適当な溶媒中で加熱して行うことができる。

インドール環化反応はトルエン等の適当な溶媒中、ラネーニッケル存在下で水素ガスを用いて室温で反応させて行うことができる。

- 15 N-メチル化は、例えばt-ブトキシカリウム、シュウ酸ジメチルを用いて、DMF溶媒中で加熱して行うことができる。

- 3位ジメチルアミノメチル化は、例えばホルマリン水溶液、ジメチルアミン水溶液を用いて、ジオキサネ-酢酸溶媒中、室温で反応させてMannich反応することで行うことができる。さらにこれにヨウ化メチルをエタノール溶媒中、室温で反応させて4級塩 (k6) を得ることができる。

また、インドール誘導体は文献 Heterocycles, Vol. 22, No.1, 195, (1984) 等を参考に合成できる。

- さらにベンゾチオフェン、インドールおよびその他のヘテロ環のハライド体、4級塩に関しては、それ以外の文献、例えばヘテロ環化合物の化学 (講談社サイエンティフィク、山中宏 著) 等を参考にしても合成できる。

本発明のベンズイミダゾール誘導体は、必要に応じて医学上許容される非毒性のカチオン塩に変換することができる。かかる塩としては、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 等のアルカリ金属イオン； $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 等のアルカリ土類金属イオン； $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 等の金属イオン；あるいはアンモニア、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン (L y s i n e)、コリン、エタノールアミン、N, N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基が挙げられる。なかでも、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、リシン (L y s i n e)、コリン、N, N-ジメチルエタノールアミン、N-メチルグルカミンが好ましい。

本発明のベンズイミダゾール誘導体は、ヒトキマーゼ活性を強く阻害する。具体的には、 $\text{IC}_{50}$ が1000 nM以下、好ましくは0.01 nM以上1000 nM未満、さらに好ましくは0.05 nM以上500 nM未満である。このような優れたヒトキマーゼ阻害活性を有する本発明のベンズイミダゾール誘導体は、種々の疾患に対する臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能である。

本発明のベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とともに医薬組成物として、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等

のカプセルに充填することによって成型することができる。

- 非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、安息香酸誘導体を、例えば生理食塩水など水溶性液剤の溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。

- 経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、クリーム剤などの剤型として用いることができる。軟膏剤は、安息香酸誘導体を油脂類、ワセリン等と混合して用い、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。
- 10 直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセルなどを用いて坐剤とすることができる。

- 経鼻投与の場合には、液状または粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば水易溶性のポリアク
- 15 リル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えばセルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合し
- 20 て用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

- 点眼内投与の場合は、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることができる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、界面活性剤、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができる。また、非イオン性界面活性剤等の可溶化剤を加えて可溶化点眼液として用いることもできる。
- 25 非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。

点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。

また、鼻、口等から吸入する場合においては、本発明のベンズイミダゾール誘導体と一般的に用いられる製薬賦形剤との溶液または懸濁液として、例えば  
5 、吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした本発明のベンズイミダゾール誘導体を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。

これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加する  
10 ことができる。

また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

15 本発明のベンズイミダゾール誘導体の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1～500mg/日/人程度であり、好ましくは10～300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与では、0.1～100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3～30mg/日  
20 /人である。

また、本発明のベンズイミダゾール誘導体を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

本発明の予防剤および/または治療剤の対象疾患としては、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症/アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨/軟骨代謝疾患が挙げられる。  
25

#### 実施例

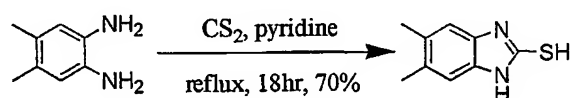
本発明を以下に製造例、実施例、および試験例によって具体的に説明する。



しかし、本発明の範囲がこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されるものではない。

[参考例 1]

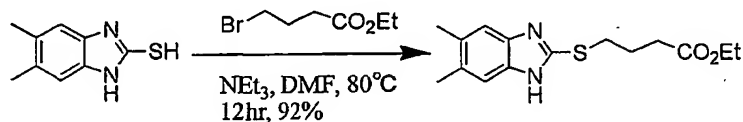
5 5, 6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオールの製造



- 5, 6-ジメチルオルトフェニレンジアミン 4.5 g (33 mmol) の  
 10 ピリジン溶液 (40 ml) に二硫化炭素 40 ml (0.66 mmol) を添加した。得られた溶液を加熱還流下、18時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、減圧下で80℃にて6時間乾燥させ、表題化合物 4.1 g を得た (収率 70%)。
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) (ppm): 12.30 (br, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.21 (s, 6H).

[参考例 2]

4- (5, 6-ジメチルベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸エチル  
 20 エステルの製造



- 得られた 5, 6-ジメチルベンズイミダゾール-2-チオール 36 mg (0.20 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 2 ml にトリエチルアミン 35 μl (0.25 mmol) および 4-ブromobutan酸エチルエステル 3

6  $\mu$  l (0.25 mmol) を添加した。得られた溶液を 80°C で 12 時間攪拌した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）で精製し、表題化合物 54 mg を得た（収率 92%）。化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定することにより行った。

計算値  $M = 292.12$ 、実測値  $(M+H)^+ = 293.40$

### [参考例 3]

10 参考例 2 と同様の方法により、下記化合物を合成した。化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定することにより行った。

#### 4-（ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸エチルエステル

計算値  $M = 264.09$ 、実測値  $(M+H)^+ = 265.2$

15 4-（5, 6-ジフルオロベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸エチルエステル

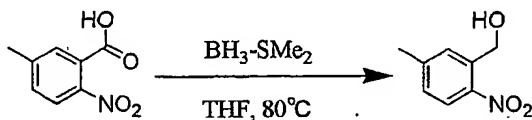
計算値  $M = 300.07$ 、実測値  $(M+H)^+ = 301.3$

### [参考例 4]

#### 3-ブロモメチル-5-メチルベンゾ [b]チオフェンの製造

20 工程 1

#### 3-ヒドロキシメチル-p-ニトロトルエンの製造



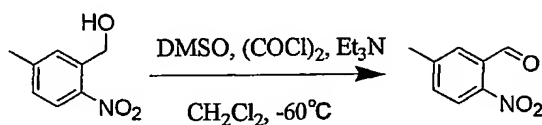
25 5-メチル-2-ニトロ安息香酸 5.02 g (27.7 mmol) を THF 20 ml に溶解し、0°C に冷却し、ボラン ジメチルスルフィド錯体 10.2 M 溶液を 11.1 ml 滴下し、80°C に加熱した。1.5 時間後、1 M 塩

酸 30 ml を氷冷、攪拌し、この中に反応系を滴下した。系を減圧濃縮し、水相を 100 ml にして、酢酸エチルで抽出 (100 ml × 2) した。酢酸エチル相を飽和食塩水で洗浄後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮、乾燥して表題化合物 3.91 g を得た (収率 85%)。

5

## 工程 2

### 3-ホルミル-p-ニトロトルエンの製造



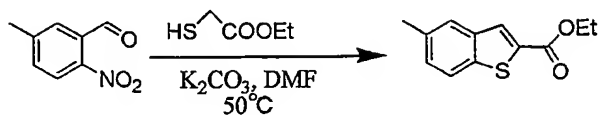
10

塩化オキサリル 5.5 ml (63.2 mmol) をジクロロメタン 50 ml に加え、 $-60^{\circ}\text{C}$  に冷却した。20 分後、DMSO 9.13 ml (138.6 mmol) を  $-60^{\circ}\text{C}$  で加えて攪拌し、さらに 15 分後、工程 1 で得られた 3-ヒドロキシメチル-p-ニトロトルエン 3.91 g (23.3 mmol) のジクロロメタン溶液 40 ml を  $-60^{\circ}\text{C}$  で加え、攪拌した。30 分後、15  
トリエチルアミン 45 ml を  $-60^{\circ}\text{C}$  で滴下し、室温に戻した。減圧濃縮後、0.1 M 塩酸を残渣に加え、酢酸エチルで抽出 (150 ml × 2) した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物 5.02 g を得た (粗収率 130%)。

20

## 工程 3

### 2-カルボキシエチル-5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造



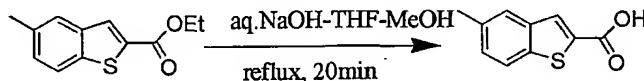
25

工程 2 で得られた 3-ホルミル-p-ニトロトルエン 5.02 g (63.2

- mmol) を DMF 50 ml に溶解し、メルカプト酢酸エチル 3.06 ml (28.1 mmol)、炭酸カリウム 4.85 g (35.1 mmol) を加えて 50℃ で攪拌した。9.5 時間後、80℃ に昇温してさらに 100 分間加熱した。反応終了後、250 ml の水に反応液を加え、酢酸エチルで抽出 (100 ml × 3) し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1) で精製し、さらにこれを再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製して 2.48 g (11.2 mmol) の表題化合物を得た (収率 48%)。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 8.28Hz), 7.65 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 8.32Hz), 4.39 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

#### 工程 4

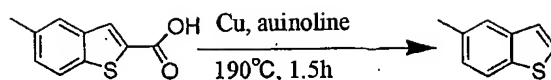
- 15 2-カルボキシ-5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造



- 工程 3 で得られた 2-カルボキシエチル-5-メチルベンゾ [b] チオフェン 2.17 g (9.87 mmol) にメタノール：THF：2M 水酸化ナトリウム水溶液 = 1 : 1 : 1 の溶液 30 ml を加え、還流した。20 分後、酸で中和し、減圧濃縮して生じた沈殿物を回収した。水 50 ml で洗浄、乾燥し、表題化合物 2.03 g (10.5 mmol) を得た (粗収率 107%)。
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.56Hz), 7.69 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 8.30Hz), 2.47 (s, 3H).
- 25

#### 工程 5

#### 5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造



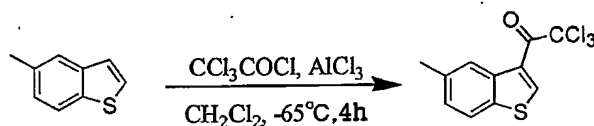
工程4で得られた2-カルボキシ-5-メチルベンゾ [b] チオフェン 2  
 5 . 03 g (9.87 mmol) をキノリン 10 ml に溶かし、銅粉末 799  
 . 2 mg を加え、190°C に加熱した。100分後に冷却し、0.5 M 塩酸  
 40 ml を加え、酢酸エチル抽出 (40 ml × 2) した。有機相を40 ml の  
 水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、シリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) で精製して表題  
 10 化合物 1.41 g (9.51 mmol) を得た (工程4から2工程の収率96  
 %)。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.76 (d, 1H, J = 8.24Hz), 7.62 (s, 1H),  
 7.40 (d, 1H, J = 5.44Hz), 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.24 Hz),  
 2.47 (s, 3H).

15

## 工程6

### 3-クロロメチルカルボニル-5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造



20

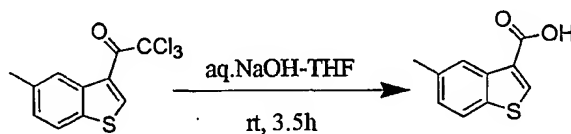
三塩化アルミニウム 1.33 g (9.97 mmol) にジクロロメタン 1  
 0 ml を加え、ドライアイス-アセトンで-65°C に冷却した。10分後にト  
 リクロロアセチルクロリド 1.12 ml (10.0 mmol) を滴下した。  
 さらに20分後、工程5で得られた5-メチルベンゾ [b] チオフェン 1.  
 25 41 g (9.51 mmol) / 10 ml ジクロロメタン溶液を滴下し、そのま  
 ま約-65°C で攪拌した。1時間40分後に-40°C に昇温した。さらに1時

間 10 分後、0℃に昇温した。ここから 1 時 40 後、1M 塩酸 10 ml を加えて攪拌した。水 20 ml を反応系に加えて分液操作でジクロロメタン相をとり、さらに水相を酢酸エチルで抽出してジクロロメタン相とあわせた後、減圧濃縮した。得られた残渣 3.2 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 120 g、ヘキサン）で精製し、表題化合物 686.7 mg (2.34 mmol) を得た（収率 24%）。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 8.28Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.32Hz), 2.53 (s, 3H).

#### 10 工程 7

##### 3-カルボキシ-5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造

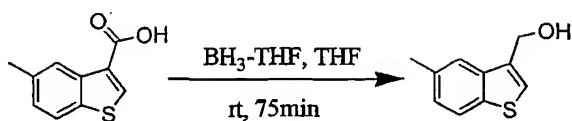


15 工程 6 で得られた 3-クロロメチルカルボニル-5-メチルベンゾ [b] チオフェン 686.7 mg (2.34 mmol) を THF 2.0 ml、MeOH 3.0 ml に溶かし、2M 水酸化ナトリウム水溶液 2 ml を加え、室温で攪拌した。2 時間 45 分後、さらに 2M 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、60℃に加熱した。30 分後に冷却し、2M 塩酸を 10 ml、水 3.0 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮、乾燥して表題化合物 438.9 mg (2.28 mmol) を得た（収率 97%）。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.44 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.04Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.28Hz), 2.50 (s, 3H).

#### 25 工程 8

##### 3-ヒドロキシメチル-5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造



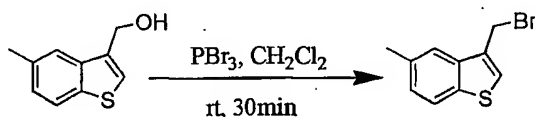
工程7で得られた3-カルボキシ-5-メチルベンゾ [b] チオフェン 4  
38.9 mg (2.28 mmol) を THF 5 ml に溶解し、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$   
5 錯体溶液を加えて室温で攪拌した。1 時間15分後、2 M 塩酸 4 ml を加えて  
攪拌し、酢酸エチル 50 ml を加えた。有機相を水 30 ml で洗浄し、硫酸  
マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を Biotage (ヘキ  
サン：酢酸エチル=4：1) で精製し、表題化合物 347.6 mg (1.95  
mmol) を得た (収率86%)。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.74 (d, 1H,  $J = 8.04\text{Hz}$ ), 7.65 (s, 1H),  
7.34 (s, 1H), 7.19 (d, 1H,  $J = 8.28\text{Hz}$ ), 4.89 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

#### 工程9

##### 3-ブロモメチル-5-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造

15



工程8で得られた3-ヒドロキシメチル-5-メチルベンゾ [b] チオフェ  
ン 326 mg (1.83 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、三  
20 臭化リン 0.262 ml を加えて室温で攪拌した。30分後に水 30 ml を  
加えて10分間攪拌し、ジクロロメタンで抽出した (30 ml  $\times$  2)。有機相  
を減圧濃縮、乾燥して表題化合物 397.5 mg (1.65 mmol) を得た  
(収率90%)。

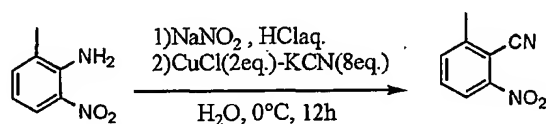
25  $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.22  
(d, 1H,  $J = 8.24\text{Hz}$ ), 4.74 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

[参考例 5]

( (4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) トリメチルアン  
モニウムヨードの製造

工程 1

5 2-シアノー-3-ニトロトルエンの製造



2-アミノ-3-ニトロトルエン 76.07 g (500 mmol) を 36  
10 %塩酸 100 g (990 mmol)、氷 500 g に加え、0°Cで激しく攪  
拌した。ここに、亜硝酸ナトリウム 37.95 g (550 mmol) の 80  
ml 水溶液を、0~5°Cを保ちつつゆっくりと滴下した。滴下終了後、トルエ  
ン 100 ml を加え、0°Cで30分間攪拌した。反応溶液を氷-NaClバ  
スにつけ、激しく攪拌しながらゆっくりと炭酸水素ナトリウムを加え、pH 6  
15 程度まで中和した。(ジアゾニウム塩溶液①)

塩化銅 (I) 99.0 g (1000 mmol) の水溶液 (650 ml)  
にシアン化カリウム 260.5 g (4000 mmol) の水溶液 (550  
ml) を 0°Cでゆっくりと加え、90分間攪拌し、さらに酢酸エチル 200  
ml を加えた。この溶液に 0~5°Cを保ちつつ、上で調製したジアゾニウム塩  
20 溶液①を 30分間かけて滴下した。溶液をアイスバスにつけて12時間攪拌し  
、室温まで昇温させた。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄後  
、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1→10:1→7:1  
→5:1→3:1) で精製し、表題化合物 58.63 g (362 mmol) を  
25 得た (収率 72%)。

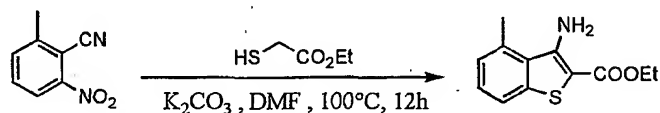
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.68 (2H, m), 8.13 (1H, m), 2.715 (3H, s).



## 工程 2

## 3-アミノ-2-エトキシカルボニル-4-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造

5



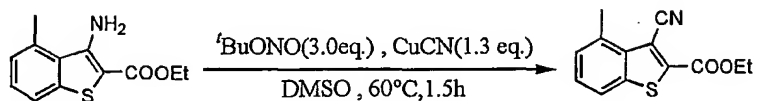
工程 1 で得られた 2-シアノ-3-ニトロトルエン 58.63 g (362 mmol)、2-メルカプト酢酸エチル 47.5 g (395 mmol)、炭酸カリウム 57.5 g (416 mmol) の DMF 溶液 (250 ml) を 100°C で 12 時間攪拌した。反応溶液をそのまま減圧濃縮してある程度 DMF を除いた。水を加え、無機物を溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、表題化合物 62.86 g (267 mmol) を得た (収率 74%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.54 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.39 (t, 3H)。

## 工程 3

## 3-シアノ-2-エトキシカルボニル-4-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造

20



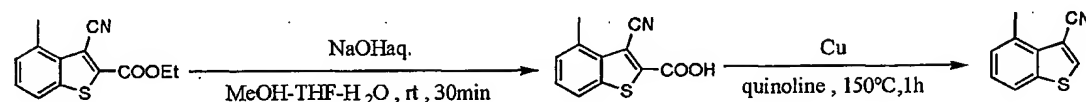
反応系を窒素置換し、亜硝酸 t-ブチル 82.0 g (795 mmol)、シアン化銅 30.9 g (345 mmol) を DMSO 250 ml に加え、55°C で 30 分間攪拌して溶解させた。さらに、工程 2 で得られた 3-アミノ

- 2-エトキシカルボニル-4-メチルベンゾ [b] チオフェン 62.2 g  
 (265 mmol) の DMSO 溶液 (100 ml) を、55℃を保ちつつゆ  
 っくりと2時間かけて滴下した。反応溶液を60℃にして140分間攪拌した  
 後、0℃まで冷却し、ゆっくりと水を加えてさらに1時間0℃で攪拌した。反  
 5 応溶液をセライト濾過して不溶物を除き、ジクロロメタンで抽出し、有機相を  
 水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1→15:  
 1→10:1) で精製し、表題化合物15.59 g (63.6 mmol) を得  
 た (収率24%)。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.73 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.30 (d, 1H),  
 4.50 (q, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.47 (t, 3H).

#### 工程4

#### 3-シアノ-4-メチルベンゾ [b] チオフェンの製造

15



- 工程3で得られた3-シアノ-2-エトキシカルボニル-4-メチルベンゾ  
 20 [b] チオフェン 15.59 g (63.6 mmol) をメタノール (150  
 ml) -THF (150 ml) -水 (150 ml) に溶解し、5M水酸化ナト  
 リウム水溶液 30 ml を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した  
 後、1M塩酸を加えてpH=4にし、酢酸エチルで抽出し、有機相を水で洗浄  
 後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、3-シアノ-2-カル  
 25 ボキシ-4-メチルベンゾ [b] チオフェンを得た。これと銅粉末 1.27  
 g (20 mmol) をキノリン 18 ml に加え、150℃で2時間攪拌し  
 た。反応溶液を冷却後、セライト濾過し、濾液に塩酸を加えてpH3にし、溶  
 媒としてのキノリンを水相に移し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水で洗浄

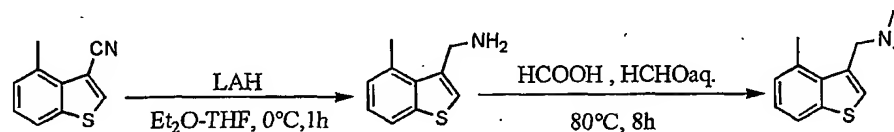
後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）で精製し、表題化合物9.10g（52.6mmol）を得た。（2工程収率83%）。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.36 (t, 1H),  
5 7.25 (d, 1H), 2.91 (s, 3H).

## 工程5

### 3-((N,N-ジメチルアミノ)メチル)-4-メチルベンゾ[b]チオフェンの製造

10



水素化リチウムアルミニウム 2.0g（53mmol）のジエチルエーテル懸濁液 50ml に対して、工程4で得られた3-シアノ-4-メチルベンゾ[b]チオフェン 9.10g（52.6mmol）のジエチルエーテル（20ml）、THF（20ml）溶液を0℃で15分間かけて滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液中の余分なLAHを塩酸で処理した後、水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした。水相を炭酸カリウムで飽和し、ジクロロメタンで抽出し、有機相を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、3-アミノメチル-4-メチルベンゾ[b]チオフェンを得た。これに対して、蟻酸 11.5g（250mmol）、37%ホルムアルデヒド水溶液 10.0g（123mmol）を順次加え、80℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に塩酸水溶液を加えた後、減圧濃縮し、蟻酸、ホルムアルデヒドを除いた。水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）で精製し、表題化合物2.

6.1 g (12.8 mmol) を得た (2 工程収率 24%)。化合物の確認は<sup>1</sup>H-NMR から同定することにより行った。

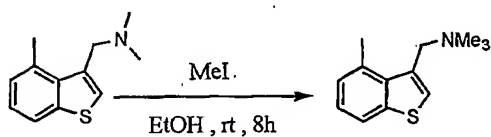
<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.66 (s, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

5

#### 工程 6

( (4-メチルベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メチル) トリメチルアンモニウムヨードの製造

10



15

工程 5 で得られた 3- ( (N, N-ジメチルアミノ) メチル) -4-メチルベンゾ [b] チオフェン 2.61 g (12.8 mmol) のエタノール溶液 20 ml にヨウ化メチル 3.69 g (26 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。白色懸濁液になるので余分なヨウ化メチルと溶媒を濾別した後、エタノール (10 ml × 2)、ジエチルエーテル (10 ml × 3) で洗浄して白色固体、表題化合物 3.08 g (8.88 mmol) を得た (収率 69%)。

20

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO) (ppm): 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.05 (s, 9H), 2.77 (s, 3H).

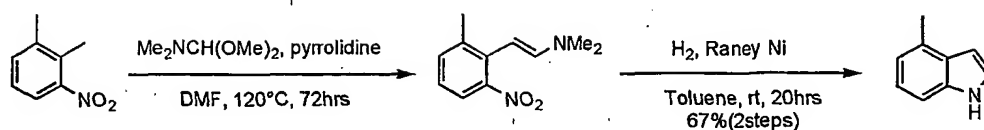
#### [参考例 6]

( (1, 4-ジメチルインドール-3-イル) メチル) トリメチルアンモニウムヨードの製造

25

#### 工程 1

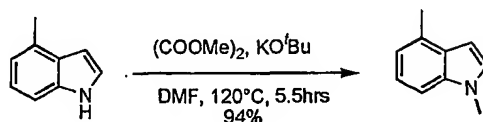
4-メチルインドールの製造



- 2, 3-ジメチルニトロベンゼン 19.4 g (128 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 150 ml にN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 30.5 g (256 mmol) およびピロリジン 10.9 g (153 mmol) を添加した。得られた溶液を $120^\circ\text{C}$ で72時間攪拌した後、そのまま濃縮した。得られた褐色油状物質にトルエン 100 ml を加え、さらにラネーニッケル (50%、水中でスラリー、 $\text{pH} > 9$ ) 11 g を加えて攪拌した。反応容器内を水素ガスで置換し、水素ガス雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、濾液を濃縮し、黒色溶液30 g を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、表題化合物 11.33 g (86 mmol) を得た (2工程収率67%)。化合物の確認は $^1\text{H-NMR}$ を用いて同定することにより行った。
- $^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (ppm): 7.28 - 7.07 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

## 工程2

### 1, 4-ジメチルインドールの製造



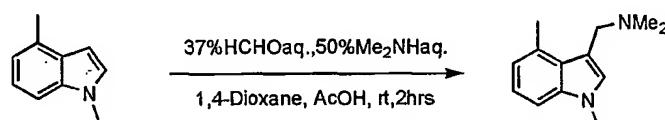
- あらかじめ乾燥した反応容器に  $t$ -ブトキシカリウム 12.7 g (134 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド 80 ml を加えた。工程1で得られた4-メチルインドール 8.9 g (67.9 mmol) を加え、室温で35分間攪拌した。これにしゅう酸ジメチル 15.8 g (134 mmol) を

加えて120℃で5時間30分撹拌した。減圧濃縮後、水200mlを加え、1M塩酸で処理して酸性(pH=3)にし、酢酸エチルで抽出(200ml×2)して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、表  
 5 題化合物9.24g(53mmol)を得た(収率94%)。化合物の確認は<sup>1</sup>H-NMRを用いて同定することにより行った。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.25 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

### 10 工程3

#### 1,4-ジメチルー3-(N,N-ジメチルアミノメチル)インドールの製造



15 1,4-ジオキサン、酢酸25mlずつの混合系に37%ホルムアルデヒド水溶液5.9ml(72.0mmol)、50%ジメチルアミン水溶液7.08ml(78mmol)を順次加えた。発熱するので室温に戻した後、工程2で得られた1,4-ジメチルインドール9.24g(63.6mmol)の1,4-ジオキサン溶液10mlを加え、室温で2時間撹拌した。反応  
 20 溶液をそのまま濃縮した。残渣に5M水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性(pH=12)にし、全体を100mlにした後に酢酸エチルで抽出(100ml×2)した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物12.93g(63.9mmol)を得た(粗収率100.4%)。化合物の確認は<sup>1</sup>H-NMRを用いて同定することにより行った。

25 <sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

## 工程 4

(1, 4-ジメチルインドール-3-イル) メチル) トリメチルアンモニウム  
ヨージドの製造

5



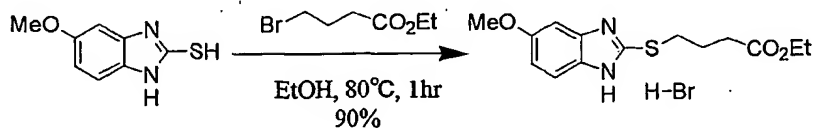
工程 3 で得られた 1, 4-ジメチル-3-(N, N-ジメチルアミノメチル) インドール 12.93 g (63.6 mmol) をエタノール 60 ml に溶かし、ヨウ化メチル 4.36 ml (70 mmol) を加えた。室温で 2 時間  
 10 攪拌すると白色の沈殿が生じた。これを濾別し、エタノール 10 ml で 2 回洗淨し、真空乾燥させ、表題化合物 16.66 g (48.4 mmol) を得た (2 工程での収率 76%)。化合物の確認は  $^1\text{H-NMR}$  を用いて同定することにより行った。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO) (ppm): 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.13 (t, 1H),  
 15 6.91 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (s, 9H), 2.65 (s, 3H).

## [参考例 7]

4-(5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸エチルエス  
テル臭化水素塩の製造

20



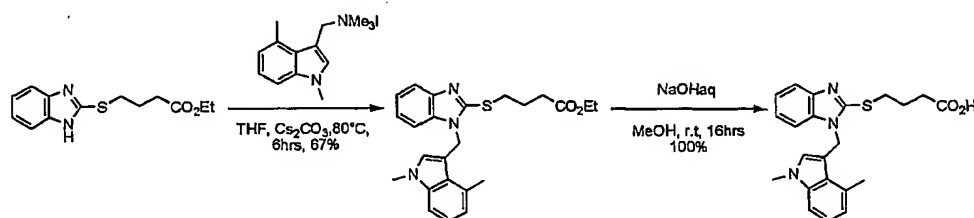
5-メトキシベンズイミダゾール-2-チオール 5.0 g (27.7 mmol) のエタノール溶液 10 ml に 4-ブロモブタン酸エチルエステル 6.48 g (33.2 mmol) を加え、80°C で 1 時間攪拌した後、酢酸エチル  
 25

90 ml を加えた。反応液を室温に戻し、生じた結晶をろ別、乾燥し、表題化合物 9.34 g を得た (収率 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.65 (d, 1H, J = 8.91Hz), 7.24 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.43, 8.91Hz), 4.21 (q, 2H, J = 7.29Hz), 3.83 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.29Hz).

### [実施例1]

#### 化合物 No. 39 の製造



あらかじめ乾燥した反応容器に炭酸セシウム 480 mg (2.49 mmol)、テトラヒドロフラン 10 ml を加えた。参考例 3 で得られた 4-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル 505 mg (1.91 mmol) および (1,4-ジメチルインドール-3-イル)メチル)トリメチルアンモニウムヨード 724 mg (2.10 mmol) を加え、80°C で 6 時間攪拌した。溶液をセライトに通して濾過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル = 8:1) で精製し、4-(1-(1,4-ジメチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル 540 mg (1.28 mmol) を得た (収率 67%)。

得られた 4-(1-(1,4-ジメチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル 540 mg (1.28 mmol) のメタノール溶液 6 ml に、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 ml を加えた。室温で 16 時間攪拌した後、6 M 塩酸を加えて反応を停



止させた。減圧濃縮により溶媒をある程度除き、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝8：1）で精製し、表題化合物 502mg（1.28mmol）を得た（収率100%）。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定することにより行った。

計算値M=393.15、実測値 (M+H)<sup>+</sup>=394.2

### [実施例2]

10 実施例1と同様の方法により、参考例2または3に示した化合物および参考例4～6およびその他本文で述べた文献等を参考にして合成した種々の4級アンモニウム塩あるいはハライド誘導体を用いて、下記の化合物および以下の表の化合物を合成した。化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定することにより行った。ただし、カップリングでは溶媒にDMF等、塩基に炭酸カリウム等、加水分解では溶媒にTHF、EtOH、温度は室温～50℃等の条件を含め、実施例1と一部異なる条件を用いて合成した場合もある。

また、同様に以下の化合物を合成した。

4-（1-（2-（1-メチルインドール-3-イル）エチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸（化合物No. 1153）

20 ただし、この場合は2-（1-メチルインドール-3-イル）エタノールのメタンスルホン酸エステルを4級アンモニウム塩およびハライド誘導体の代わりに用いた。化合物の同定はLC-MSを用いて行った。収率19%（N-アルキル化およびエステル加水分解の2工程）

計算値M=393.15、実測値 (M+H)<sup>+</sup>=394.0

25 4-（1-（4-メチル-7-クロロベンゾ [b] チオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸（化合物No. 1154）

収率15%（N-アルキル化およびエステル加水分解の2工程）

計算値M=430.06、実測値 (M+H)<sup>+</sup>=431.2

<sup>1</sup>H-NMR（270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）(ppm): 12.17 (br, 1H), 7.63 (d, 1H, J =

7.83Hz), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H, J = 8.10Hz), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.34 (t, 2H, J = 7.29Hz), 2.84 (s, 3H), 2.34 (t, 2H, J = 7.29Hz), 1.94 (m, 2H).

4 - (1 - (4 - メチル - 7 - プロモベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) メチ  
5 ル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸 (化合物 No. 1155)

収率 56% (N-アルキル化およびエステル加水分解の 2 工程)

計算値 M = 474.01、実測値 (M+H)<sup>+</sup> = 477.0

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 12.18 (br, 1H), 7.63 (d, 1H, J =  
7.56Hz), 7.53 (d, 1H, J = 7.56Hz), 7.46 (d, 1H, J = 7.56Hz), 7.22 -  
10 7.11 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.34 (t, 2H, J = 7.29Hz),  
2.83 (s, 3H), 2.34 (t, 2H, J = 7.29Hz), 1.97 (m, 2H).

化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) <sup>+</sup>	収率 (2工程) %
35	393.15	394.2	10
36	393.15	394.2	15
37	393.15	394.1	25
38	393.15	394.1	19
39	393.15	394.2	67
40	407.17	408.2	3
41	413.10	414.3	74
42	397.13	398.3	26
43	409.15	410.1	3
44	455.17	456.2	1
45	517.18	518.1	8
46	413.10	414.1	53
47	397.13	398.1	56
48	409.15	410.3	81
49	404.13	405.2	31
50	409.15	410.1	24
52	382.08	383.2	65

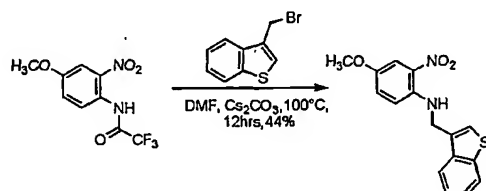
化合物 No.	計算値 M	実測値 (M+H) <sup>+</sup>	収率 (2 工程) %
54	416.04	417.3	100
56	396.10	397.3	63
58	396.10	397.1	95
59	416.04	417.1	44
63	410.11	411.3	33
514	408.17	408.3	83
519	421.18	422.2	36
521	441.13	442.3	58
532	410.11	411.3	65
534	444.07	445.3	80
536	424.13	425.3	73
538	424.13	425.2	11
615	461.07	462.0	89
628	450.00	451.0	78

## [実施例 3]

## 化合物 No. 148 の製造

## 工程 1

5 ( (ベンゾチオフェン-3-イル) メチル) (4-メトキシ-2-ニトロフェ  
 ニル) アミンの製造

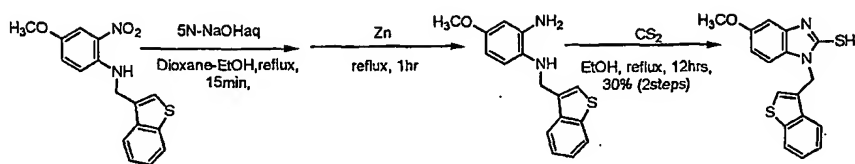


4-メトキシ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリド 740 mg (2.  
 10 8 mmol) をジメチルホルムアミド 5 ml に溶解させ、炭酸カリウム 50  
 3 mg (3.64 mmol)、3-ブロモメチルベンズチオフェン 773 m  
 g (3.4 mmol) を室温下で順に加え、100℃に加熱した。12時間後  
 、5M水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加えて1時間そのまま還流した。1  
 5分後、室温まで冷却し、水 10 ml を加えてクロロホルムで抽出した。有  
 15 機相を飽和食塩水 25 ml で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧  
 濃縮乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸  
 エチル=60：1) で精製し、橙黄色粉状の ( (ベンゾチオフェン-3-イル)  
 メチル) (4-メトキシ-2-ニトロフェニル) アミン 400 mg を得た (収  
 率 44%) 。

20

## 工程 2

1- ( (ベンゾチオフェン-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダ  
 ゴール-2-チオール製造

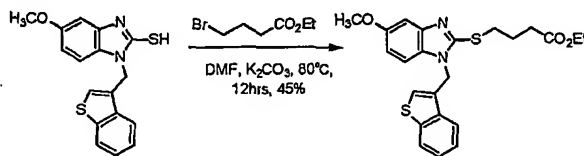


( (ベンゾチオフエン-3-イル) メチル) (4-メトキシ-2-ニトロフェニル) アミン 400 mg (1.23 mmol) にエタノール 4 ml、1,4-ジオキサン 4 ml を加え、さらに 5M 水酸化ナトリウム水溶液 0.34 ml を加えて加熱還流した。15 分後、オイルバスから外し、亜鉛粉末 320 mg (4.9 mmol) を分割投入した。その後再び 1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、亜鉛を濾別し、濾液を減圧濃縮し、クロロホルムで抽出した。有機相を飽和食塩水 5 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮、乾燥させ、褐色オイル 309 mg を得た。

引き続き、得られた褐色オイルをエタノール 10 ml に溶かし、二硫化炭素 2.5 ml (42 mmol) を加えて還流した。12 時間後、室温に戻し、減圧濃縮し、残渣にエタノール 2 ml を加えて超音波照射することで細かく破碎し、濾別した。得られた粉末をエタノール 2 ml で 2 回洗浄し、乾燥して 1-((ベンゾチオフエン-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール-2-チオール 120 mg (0.37 mmol) を得た (2 工程の収率 30%)。

### 工程 3

4-((1-((ベンゾチオフエン-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸エチルエステル) の製造

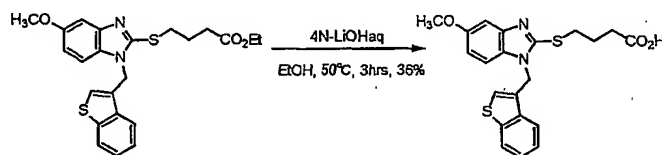


1-((ベンゾチオフエン-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール-2-チオール 101 mg (0.30 mmol) をジメチルホルム

アミド 2 ml に溶かし、炭酸カリウム 62 mg (0.45 mmol)、4-  
 ブロモブタン酸エチルエステル 53 mg (0.40 mmol) を加え、80  
 °C で加熱した。12 時間後、減圧濃縮し、ジエチルエーテルで抽出した後、飽  
 和食塩水 10 ml で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧  
 濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル  
 = 1 : 1）で精製し、4-（1-（（ベンゾチオフェン-3-イル）メチル）  
 -5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸エチルエステル  
 60 mg (0.136 mmol) を得た（収率 45%）。

#### 10 工程 4

#### 4-（1-（（ベンゾチオフェン-3-イル）メチル）-5-メトキシベンズ イミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の製造



15

4-（1-（（ベンゾチオフェン-3-イル）メチル）-5-メトキシベン  
 ズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸エチルエステル 60 mg (0.1  
 36 mmol) をメタノール 2 ml に溶かして 4 M 水酸化リチウム水溶液 0  
 .5 ml を加えた。50 °C で 3 時間攪拌した後、6 M 塩酸を加えて反応を停止  
 し、減圧濃縮した後、クロロホルムで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄後  
 、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラ  
 ムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表題化合物 20 mg (0.0  
 48 mmol) を得た（収率 36%）。化合物の確認は LC-MS を用いて分  
 子量から同定することにより行った。

25 計算値  $M = 412.09$ 、実測値  $(M+H)^+ = 413.1$

#### [実施例 4]

化合物No. 135の製造

実施例3と同様の方法により、表題化合物を得た。

ただし、工程1に相当する反応においては、(1,4-ジメチルインドール-3-イル)メチル)トリメチルアンモニウムヨードを使用した。

5 化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から行った。

計算値M=423.16、実測値(M+H)<sup>+</sup>=424.3

化合物No. 137の製造

実施例3と同様の方法により、表題化合物を得た。

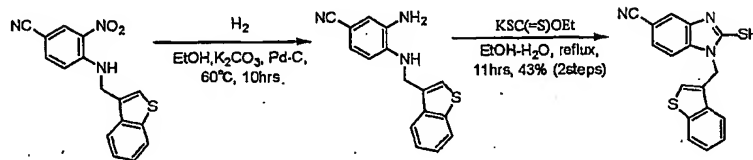
10 ただし、工程1に相当する反応においては、(1-メチル-4-クロロインドール-3-イル)メチル)トリメチルアンモニウムヨードを使用した。

化合物の確認はLC-MSを用いて分子量から同定することにより行った。

計算値M=443.11、実測値(M+H)<sup>+</sup>=444.3

[実施例5]15 化合物No. 244の製造

実施例3と同様の方法により、表題化合物を得た。ただし、工程1に相当する試薬として4-シアノ-2-ニトロトリフルオロアセトアニリドを使用した。また、2-ニトロアニリン誘導体をオルトフェニレンジアミン誘導体に還元するステップ、続いてこれをベンズイミダゾール-2-チオール誘導体に環  
20 化させるステップは、以下の方法を用いた。



(3-ベンゾチオフェニル)メチル) (4-シアノ-2-ニトロ-フェニ  
25 ル)アミン 1.1 g (3.56 mmol) にエタノール 10 ml を加え、さらに炭酸カリウム 2.4 g (17.8 mmol) を加えた。窒素置換した後



、10%パラジウム-炭素 220mgを加え、水素に置換した後、60℃にて加熱した。

4時間30分後、さらに10%パラジウム-炭素 220mgを加え、水素に置換した後、60℃にて加熱した。反応開始から5時間10分後、室温にまで冷却した。セライトろ過を行い、減圧濃縮し、液体状の残渣0.93gを得た。引き続き、((2-ベンゾチオフェニル)メチル)(2-アミノ-4-メチルフェニル)アミン 0.93g (2.63mmol)をエタノール 10m  
1、水 2mlに溶かし、エチルキサントゲン酸カリウム 2.1g (13.3mmol)を加えて還流した。11時間後、40%酢酸水溶液を12.5m  
10 1滴下した。室温まで冷却し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)にて精製して1-((2-ベンゾチオフェニル)メチル)-6-シアノベンズイミダゾール-2-チオール 491.7mgを得た(2工程での収率43%)。化合物No. 244の確認は<sup>1</sup>H-NMRおよびLC-MSを用いて分子量から同定することにより行った。

15 計算値M=407.08、実測値(M+H)<sup>+</sup>=408.2  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.94 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.15 (p, 2H).

## 20 [実施例6]

実施例5と同様の方法により、以下の表題化合物を得た。

### 化合物No. 340の製造

ただし、工程1に相当する試薬として4-メチル-2-ニトロトリフルオロアセトアニリドを使用した。

25 化合物No. 340の確認はLC-MSを用いて分子量から同定することにより行った。

計算値M=396.10、実測値(M+H)<sup>+</sup>=397.0

### 化合物No. 436の製造

ただし、工程1に相当する試薬として5-メチル-2-ニトロトリフルオ

ロアセトアニリドを使用した。

化合物No. 436の確認はLC-MSを用いて分子量から同定することにより行った。

計算値M=396.10、実測値(M+H)<sup>+</sup>=397.0

5

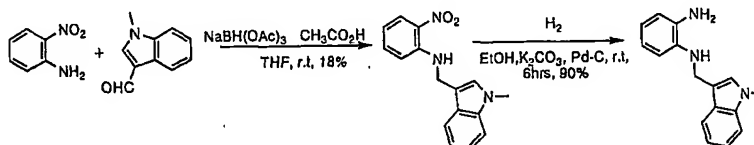
[実施例7]

化合物No. 34の製造

工程1

( (1-メチルインドール-3-イル) メチル ) (2-アミノフェニル) アミンの製造

10

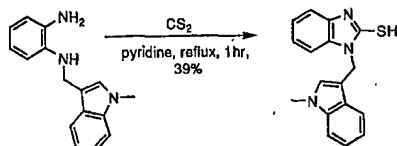


2-ニトロアニリン 829mg (6mmol) と1-メチルインドールカルボキサルデヒド 1242mg (7.8mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解し、酢酸 200 $\mu$ l、NaBH(OAc)<sub>3</sub> 5087mg (24mmol) を順に加えて室温で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=95:5) で精製し、( (1-メチルインドール-3-イル) メチル ) (2-ニトロフェニル) アミンを264mg得た (収率 18%)。 ( (1-メチルインドール-3-イル) メチル ) (2-アミノフェニル) アミン 264mg (0.939mmol) をエタノール 10ml に溶解し、10% Pd-C 50mg (0.047mmol) を加えて水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応終了後、Pd-Cをろ別し、溶媒を減圧留去し、( (1-メチルインドール-3-イル) メチル ) (2-アミノフェニル) アミンを212mg得た (収率90%)。

## 工程 2

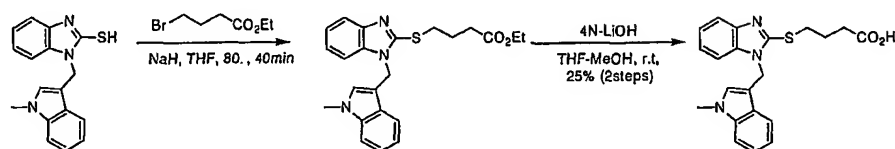
1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-チオール<sup>1</sup>の製造

5



(1-メチルインドール-3-イル)メチル(2-アミノフェニル)アミン 212 mg (0.845 mmol) をピリジン 1 ml に溶解し、二硫化炭素 1 ml (16.9 mmol) を加えて窒素雰囲気下、1 時間還流した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）で精製し、1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-チオール 96 mg を得た（収率 39%）。

## 15 工程 3

4-((1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸<sup>1</sup>の製造

20

あらかじめ乾燥した反応容器に水素化ナトリウム 12 mg (0.342 mmol)、テトラヒドロフラン 2 ml を加えた。1-((1-メチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-チオール 50 mg (0.171 mmol) および 4-ブロモブタン酸エチルエステル 34  $\mu$ l (0.23 mmol) を加え、60℃で40分間攪拌した。水を加え、酢酸エチル

25

で抽出した。酢酸エチル相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、4-（1-（（1-メチルインドール-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸エチルエステルを得た。引き続き、この4-（1-（（1-メチルインドール-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸エチルエステルのテトラヒドロフラン 1 ml、メタノール 0.5 ml 溶液に 4 M 水酸化リチウム水溶液 0.25 ml を加えた。室温で一晩攪拌した後、6 M 塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル相を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 16 mg (0.042 mmol) を得た（収率 25%）。

化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定することにより行った。

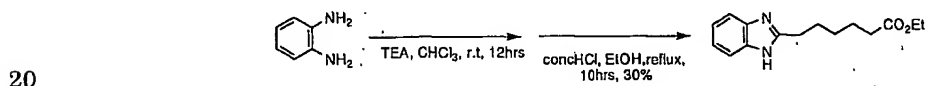
計算値  $M = 379.14$ 、実測値  $(M+H)^+ = 380.2$

#### 15 [実施例 8]

##### 化合物 No. 743 の製造

##### 工程 1

##### 5-（ベンズイミダゾール-2-イル）ペンタン酸エチルエステルの製造

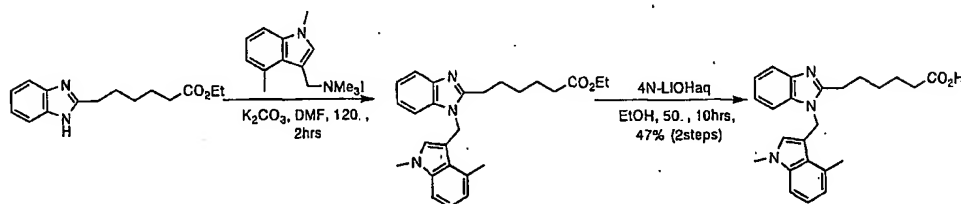


オルトフェニレンジアミン 540 mg (5.0 mmol) のクロロホルム 10 ml 溶液にトリエチルアミン 696  $\mu$ l (5.0 mmol)、メチルアジポイルクロリド 893 mg (5.0 mmol) を滴下し、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を濃縮し、エタノール 20 ml、濃塩酸 4 ml を加え、加熱還流下で 10 時間攪拌した。5 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて中和し、酢酸エチルにて抽出した。水で洗浄後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルのみ）で精製し、5-（ベンズイミダゾール

ルー 2-イル) ペンタン酸エチルエステル 359mg を得た (収率 30%)。

## 工程 2

### 5 5-(1-((1,4-ジメチルインドール-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イル)ペンタン酸の製造

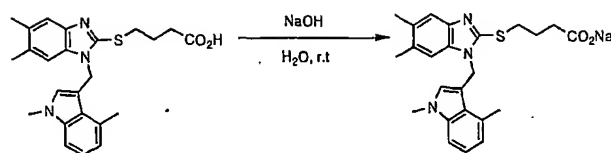


得られた 5-(ベンズイミダゾール-2-イル)ペンタン酸エチルエステル  
 10 50mg (0.2mmol) の DMF 溶液 2ml に、炭酸カリウム 42mg  
 (0.3mmol) および ((1,4-ジメチルインドール-3-イル)メチル)  
 トリメチルアンモニウムヨード 103mg (0.3mmol) を加え  
 、120℃で2時間攪拌した。得られた溶液をジクロロメタンにて抽出し、水  
 で洗浄後、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル  
 15 =1:2) で精製した。これにエタノール 5ml および 4M 水酸化リチウム  
 水溶液 0.5ml を加えた。50℃で10時間攪拌した後、6M 塩酸を加え  
 て反応を停止させた。溶液をクロロホルムにて抽出し、水で洗浄後、減圧濃縮  
 し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メ  
 タノール=10:1) で精製して表題化合物 35mg を得た (2工程の収率 4  
 20 7%)。化合物の確認は LC-MS を用いて分子量から同定することにより行  
 った。

計算値  $M = 375.19$ 、実測値  $(M+H)^+ = 376.5$

## [実施例 9]

### 25 化合物 No. 519 Na 塩の製造



前記化合物番号No. 519の化合物 503mg (1.19mmol) の水溶液 100ml に0.1 M水酸化ナトリウム水溶液 11.9ml (1.19mmol) を加え、室温で攪拌した。その後、反応液を凍結乾燥し、Na塩 470mg (1.05mmol) を得た (収率89%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.37 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 8.24Hz), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 7.09Hz), 6.32 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.81 (m, 2H).

#### [実施例10]

実施例9と同様の方法により、それぞれ対応する基質を用い、下記に示す化合物を合成した。

#### 15 化合物No. 39Na塩

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.57 (d, 1H, J = Hz), 7.28 (d, 1H, J = 7Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8Hz), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, J = 7Hz), 6.47 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.31 (t, 2H, J = 7Hz), 2.61 (s, 3H), 1.99 (t, 2H, J = 7Hz), 1.84 (p, 2H, J = 7Hz).

#### 20 化合物No. 52Na塩

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.97 (d, 1H), 7.91 (d, 1H, J = 6.76Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.75Hz), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

#### 化合物No. 135Na塩

25 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.21 - 7.00 (m, 4H), 6.79 (d, 1H, J = 7.29Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 2.43, 8.91Hz), 6.51 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.95 (m, 2H),

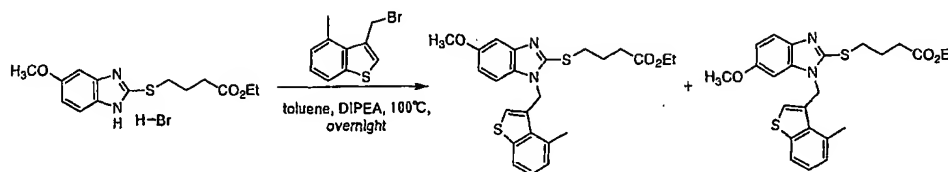
1.82 (m, 2H).

化合物No. 532Na塩

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.98 (d, 1H, J = 7.42Hz), 7.90 (d, 1H, J = 6.43Hz), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.84 (m, 2H).

[実施例10]

4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル, 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステルの製造



15

4-(5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル 539mg (1.44mmol) をトルエン 4ml に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン 616  $\mu$ l (3.60mmol)、4-メチル-3-(プロモメチル)ベンゾ[b]チオフェン 384mg (1.59mmol) を加え、100℃で加熱した。終夜反応後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル 114mg (収率17%)、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-6-メトキシベンズイ

25

ミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル 68mg (収率10%)を得た。

4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル

5 <sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.71 (d, 1H, J = 7.56Hz), 7.62 (d, 1H, J = 8.64Hz), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, J = 2.43, 8.64Hz), 6.61 (d, 1H, J = 2.43Hz), 6.42 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.10 (q, 2H, J = 7.29Hz), 3.75 (s, 3H), 3.38 (t, 2H, J = 7.29Hz), 2.89 (s, 3H), 2.45 (t, 2H, J = 7.29Hz), 2.11 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 7.29Hz).

10 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.70 (d, 1H, J = 8.10Hz), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, J = 8.91Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 2.43, 8.91Hz), 6.40 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, J = 7.29Hz), 3.87 (s, 3H), 3.42 (t, 2H, J = 7.02Hz), 2.88 (s, 3H), 2.46 (t, 2H, J = 7.29Hz), 2.10 (m, 2H), 1.23 (t, 3H, J = 7.29Hz).

#### [実施例11]

実施例10と同様の方法により、下記の化合物を得た。

4-(1-((5-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル

20 (収率24%)

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.76 (d, 1H, J = 8.10Hz), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 8.64Hz), 7.25 (1H), 6.84 (dd, 1H, J = 2.43, 8.91Hz), 6.81 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 2.16Hz), 5.47 (s, 2H), 4.11 (q, 2H, J = 7.02Hz), 3.74 (s, 3H), 3.39 (t, 2H, J = 7.02Hz), 2.51 (s, 3H), 2.47 (t, 2H, J = 7.56Hz), 2.11 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, J = 7.02Hz).

4-(1-((5-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)-6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エチルエステル

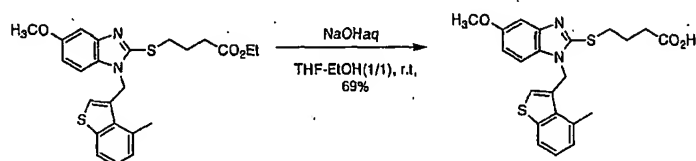
(収率18%)



<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm): 7.75 (d, 1H, J = 8.10Hz), 7.60 (s, 1H),  
7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J = 8.91Hz), 6.83 (s, 1H), 6.78 (dd,  
1H, J = 2.43, 8.91Hz), 5.47 (s, 2H), 4.12 (q, 2H, J = 7.02Hz), 3.84  
(s, 3H), 3.43 (t, 2H, J = 7.29Hz), 2.50 (s, 3H), 2.48 (t, 2H, J =  
5 7.29Hz), 2.12 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, J = 7.02Hz).

### [実施例 12]

4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) - 5 - メト  
キシベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸 (化合物 No. 154) の  
10 製造



実施例 10 で得られた 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イ  
15 ル) メチル) - 5 - メトキシベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸エ  
チルエステル 84. 7 mg (0. 186 mmol) を THF 1 ml、エタノ  
ール 1 ml の混合溶媒に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え  
、40℃で1時間攪拌した。反応終了後、1 M 塩酸 1. 5 ml を加え、室温  
で30分間攪拌した。生じた沈殿をろ別し、水洗浄、エタノール洗浄、乾燥し  
20 て表題化合物 54. 9 mg を得た (収率 69%)。

LC-MS 計算値 M = 426. 11、実測値 (M+H)<sup>+</sup> = 427. 2

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.80 (d, 1H, J = 7.29Hz), 7.60 (d, 1H, J  
= 8.91Hz), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 6.95 (dd, 1H, J = 2.16, 8.91Hz), 6.53  
(s, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.37 (t, 2H, J = 7.29Hz), 2.86  
25 (s, 3H), 2.34 (t, 2H, J = 7.29Hz), 1.90 (m, 2H).

## [実施例 13]

実施例 12 と同様の方法により、下記化合物を得た。

4- (1- ( (4-メチルベンゾチオフエン-3-イル) メチル) -6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸 (化合物No. 1114)

5 収率 60%

LC-MS 計算値  $M = 426.11$ 、実測値  $(M+H)^+ = 427.2$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.78 (d, 1H,  $J = 7.83\text{Hz}$ ), 7.52 (d, 1H,  $J = 8.91\text{Hz}$ ), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H,  $J = 2.34, 8.91\text{Hz}$ ), 6.37 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (t, 2H,  $J = 7.29\text{Hz}$ ), 2.82 (s, 3H), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.56\text{Hz}$ ), 1.93 (m, 2H).

ただし、この場合は反応終了後に 1 M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出し、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、乾燥して表題化合物を得た。

15 4- (1- ( (5-メチルベンゾチオフエン-3-イル) メチル) -5-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸 (化合物No. 152)

収率 63%

LC-MS 計算値  $M = 426.11$ 、実測値  $(M+H)^+ = 426.8$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.88 (d, 1H,  $J = 8.64\text{Hz}$ ), 7.76 (s, 1H), 7.58 (d, 1H,  $J = 8.64\text{Hz}$ ), 7.28 - 7.24 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H,  $J = 2.16, 8.64\text{Hz}$ ), 5.72 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (t, 2H,  $J = 7.29\text{Hz}$ ), 2.42 (s, 3H), 2.36 (t, 2H,  $J = 7.29\text{Hz}$ ), 1.92 (m, 2H).

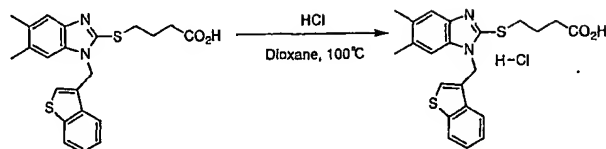
4- (1- ( (5-メチルベンゾチオフエン-3-イル) メチル) -6-メトキシベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸 (化合物No. 1112)

収率 79%

25 LC-MS 計算値  $M = 426.11$ 、実測値  $(M+H)^+ = 427.0$

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.87 (d, 1H,  $J = 8.10\text{Hz}$ ), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, 1H,  $J = 8.91\text{Hz}$ ), 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, 1H,  $J = 2.16\text{Hz}$ ), 6.84 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (t, 2H,  $J = 7.02\text{Hz}$ ), 2.41 (s, 3H), 2.37 (t, 2H,  $J = 7.56\text{Hz}$ ), 1.95 (m, 2H).

## [実施例 14]

化合物No. 532HCl塩の製造

5

化合物No. 532の化合物 50mg (0.122mmol) に4M塩酸／ジオキサン溶液 1.5mlを加え、100℃で攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物 53mg (1.05mmol)を得た(収率 97%)。

10

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 8.00 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, J = 7.42Hz), 2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (t, 2H, J = 7.09Hz).

15

## [実施例 15]

化合物No. 56HCl塩の製造

実施例14と同様の方法により、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm): 7.87 (d, 1H, J = 8.08Hz), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 6.76Hz), 7.58 (d, 1H, J = 8.74Hz), 7.26 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 3.45 (t, 2H, J = 7.26Hz), 2.42 (s, 3H), 2.39 (t, 2H, J = 7.26Hz), 1.98 (m, 2H).

20

## [実施例 16]

25 組換えヒトマストセルキマーゼの調製

組換えプロ型ヒトマストセルキマーゼは、浦田らの報告(ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第266巻、17173頁(1991年))に

従って調製した。すなわちヒトマストセルキマーゼをコードするcDNAを含む組換えバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞（Th5）の培養液上清から、ヘパリンセファロース（ファルマシア）により精製した。さらに村上らの報告（ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー第270巻、2218頁（1995年））に従って活性化した後、ヘパリンセファロースで精製して活性型ヒトマストセルキマーゼを得た。

#### [実施例117]

##### 組換えヒトマストセルキマーゼの酵素活性阻害測定

10 実施例16で得られた1～5ngの活性型ヒトマストセルキマーゼを含む50μlのバッファーA（0.5～3.0M NaCl、50mM トリス塩酸、pH8.0）に本発明の化合物を含むDMSO溶液2μlを加えた後、基質として0.5mM スクシニル-Lアラニル-Lヒスチジル-Lプロリル-Lフェニルアラニルパラニトロアニリド（バッケム社）を含む50μlのバッファーA  
15 を加え、室温にて5分間反応させた。405nmの吸光度の経時変化を測定し、阻害活性を調べた。

その結果、化合物No. 39、56、58、59、63、148、154、519、532、534、536、538、615、1112、1114に $IC_{50}=1\text{ nM}$ 以上10nM未満、化合物No. 34、38、41、42、52、54、135、137、152、244、340、436、514、521、628に $IC_{50}=10\text{ nM}$ 以上100nM以下の阻害活性を認めた。

以上のように本発明のベンズイミダゾール誘導体は強いキマーゼ阻害活性を示す。従って、本発明のベンズイミダゾール誘導体はヒトキマーゼが関与する各種疾患の予防および／または治療に用いられる臨床応用可能なヒトキマーゼ  
25 活性阻害物質であることが明らかとなった。

#### [実施例18]

##### 錠剤の製造

1錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

化合物 (No. 39)	50 mg
乳糖	230 mg
じゃがいもデンプン	80 mg
ポリビニルピロリドン	11 mg
5 ステアリン酸マグネシウム	5 mg

本発明化合物（実施例の化合物）、乳糖、およびジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの20%エタノール溶液で均等に湿潤させ、20メッシュのふるいを通し、45℃で乾燥させ、再度15メッシュを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

#### [実施例19]

##### ラット胃内強制経口投与における血中濃度測定

SD系雄性ラットを用い、絶食下、前記化合物番号39、52、244で示される化合物を30 mg/kgの用量で胃内強制経口投与し、投与後、30分および1、2、4時間のポイントで採血した。採血後、直ちに血清成分を分離し、一般的な固相抽出法により本発明化合物を抽出し、得られたサンプルについて、ODSカラムを用いたHPLC（化合物番号52および244の化合物に対しては移動相32%アセトニトリル-水-0.05%TFA、化合物番号39の化合物に対しては移動相47%アセトニトリル-水-1.0mM酢酸アンモニウム緩衝液（pH4.0））を用いて分析し、未変化体量を測定した。結果を次表に示す。

化合物番号	30分後 ( $\mu\text{g/mL}$ )	4時間後 ( $\mu\text{g/mL}$ )
52	60.5	12.7
244	16.5	8.9
39	16.1	6.3

以上の結果から本発明化合物は投与後速やかに吸収され、30分後に表で示した未変化体の血中濃度が測定された。さらに、投与後4時間目までに血中濃度は徐々に減少したが、4時間の時点でもかなりの未変化体量を確認することができた。したがって、本発明化合物は動態的に優れている化合物群であることがわかる。特にAが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ の化合物群は動態的に優れている。

### [実施例20]

肝ミクロゾーム (Ms) を用いた *in vitro* 代謝試験

#### 10 測定方法

○反応溶液組成・反応条件

		組成および操作		備考
再 構 築 系 組 成	組成	試薬名	終濃度	反応液量 0.5 mL
	Buffer	磷酸バッファー (pH7.4)	0.1 M	
	キレート剤	EDTA	1.0 mM	
	NADPH Generation System.	塩化マグネシウム	3.0 mM	
		G6P	5.0 mM	
		G6PDH	1.0 IU	
	酵素	肝ミクロゾーム	1.0 mg/mL	
	基質	基質 (評価化合物)	5.0 $\mu$ M	
	反応開始液	NADPH	1.0 mM	
反応条件		37℃ インキュベーション (ウォーターバス・振動) 反応時間: 0, 2, 5, 10 および 30 分間		
反応停止液 (抽出液)		アセトニトリル		反応液の3倍量
除蛋白		3000rpm, 10min 遠心後 上清を採取、エバポレータにて溶媒除去		
再溶解液		分析用 HPLC 移動相にて再溶解		
分析		HPLC にて未変化体ピークを UV 検出器により検出		

### ○MR 算出法

初濃度 (反応時間 0 分) の未変化体量を 100% とし、各反応時間での未変  
 5 化体減少量と反応時間より代謝速度を求め、最大を示した時点の代謝速度を M  
 R 値として評価する。

$$MR = (\text{反応時間 0 分の基質濃度} - \text{反応後の基質濃度}) \div \text{反応時間} \div \text{蛋白濃度} \\ (\text{nmol} / \text{分} / \text{mg 蛋白質})$$

10 これらの方法により、以下の測定結果を得た。

化合物番号	MR	30 分後の基室残存率 (%)
34	0.260	60.3
38	0.329	29.8
39	0	80.1
41	0.129	73.9
52	0.331	47.5
56	0.111	41.2
58	0.048	72.3
135	0.097	55.2
244	0.211	57.9
514	0.087	48.7
519	0.102	52.9
521	0.088	61.1
532	0.277	36.2
534	0.102	63.0
536	0.131	56.3
615	0.159	62.3

以上の結果より、本発明化合物は代謝に安定な化合物群である。特にAがーCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ーの化合物群は代謝に安定な化合物群であることがわかる。

#### 5 産業上の利用可能性

本発明のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩は強いヒトキマーゼ阻害活性を示す。したがって、該ベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩は、ヒトキマーゼ阻害剤として、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患または骨・軟骨代謝疾患に対して臨床応用可能な予防剤および／または治療剤として使用することが可能である。

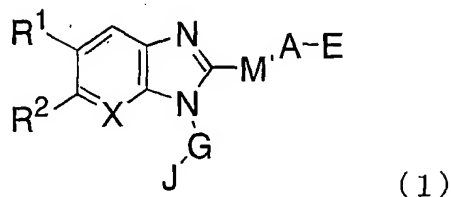
10



## 請求の範囲

1. 下記式(1)で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

5



[式(1)中、 $R^1$ および $R^2$ は、同時にもしくはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、または $R^1$ および $R^2$ は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ （この場合、その炭素原子は1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。）を表す。；

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^3-$ （ここで、 $R^3$ は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでいてもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個そ

それぞれ独立に置換していてもよい。；

Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基（ここで  
5、 $\text{R}^3$ は上記と同様のものを表す。）を表す。；

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ （ここで、 $\text{R}^3$ は上記定義に同じである。これらの原子あるいは原子団が含まれる場合は、それらは直接ベンズイミダゾール環に結合することはない。）を一つもしくは複数個  
10 含んでいてもよい。かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基である。；

15 Mは、単結合または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を表し、 $m$ は0～2の整数である。；

Jは、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基）を表す。ただし、イミダゾール環は除く。かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖  
20 もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（隣接する2個がアセタール結合を形成している場合を含む。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、  
25 置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、 $\text{COOR}^3$ 基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。；

Xは、 $-\text{CH}=\text{}$ または窒素原子を表す。]

2. 上記式(1)において、Aが置換もしくは無置換の炭素数1~7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基である(途中に-O-、-S-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>3</sup>-を一つもしくは複数個含んでもよい。)請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
3. 上記式(1)において、MがSである請求項1または請求項2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
4. 上記式(1)において、MがSO<sub>2</sub>である請求項1または請求項2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
5. 上記式(1)において、MがSOである請求項1または請求項2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
6. 上記式(1)において、Mが単結合である請求項1または請求項2に記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
7. 上記式(1)において、Jが置換もしくは無置換の(酸素原子、窒素原子、および硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数7~10のヘテロアリール基)である請求項1から請求項6のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。
8. 上記式(1)において、Gが-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CO-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>CONH-、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S- (これらの2価基は、左側がベンズイミダゾール環の1位と結合しており、右側がJと結合している。)である請求項1から請求項7のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

9. 上記式(1)において、 $R^1$ および $R^2$ が、同時に、またはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、トリハロメチル基、シアノ基、または水酸基である請求項1から請求  
5 項8のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

10. 上記式(1)において、Eが $-COOH$ またはテトラゾール-5-イル基である請求項1から請求項9のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体  
10 またはその医学上許容される塩。

11. 上記式(1)において、Xが $-CH=$ である請求項1から請求項10のいずれかに記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩。

15 12. 少なくとも1種の請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を有効成分として含有するヒトキマーゼ阻害剤。

13. 少なくとも1種の請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を有効成分として含有する、ヒトキマーゼ活性の発現が主  
20 たる原因となっている疾患の治療剤。

14. 少なくとも1種の請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩と製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

25 15. 疾患の予防剤および/または治療剤である請求項14記載の医薬組成物。

16. 該疾患が、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、または骨・軟骨代謝疾患である請求項15記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00271

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/06, 409/06, A61K31/4184,  
A61P43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D403/06, 409/06, A61K31/4184,  
A61P43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 01/00615, A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 04 January, 2001 (04.01.01) (Family: none)	1, 2, 6, 7, 11, 14, 15
PX	WO, 00/03997, A1 (TEIJIN LIMITED), 27 January, 2000 (27.01.00) (Family: none)	1-5, 6-16
X	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS INC.), 03 June, 1999 (03.06.99), RN=226574-62-5 & AU, 9916071, A	1, 2, 6-9, 11-16
X	JP, 1-265089, A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23 October, 1989 (23.10.89) (Family: none)	1-5, 7-11, 14, 15
X	JP, 62-212386, A (SUNTORY LTD.), 18 September, 1987 (18.09.87) (Family: none)	1-5, 7-9, 11, 14, 15
X	FR, 2430950, A (DELALANDE S.A.), 08 February, 1980 (08.02.80), RN=74549-32-9 (Family: none)	1, 2, 6, 7-9, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 February, 2001 (20.02.01)

Date of mailing of the international search report  
06 March, 2001 (06.03.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/00271

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D403/06, 409/06, A61K31/4184,  
A61P43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D403/06, 409/06, A61K31/4184,  
A61P43/00, 29/00, 37/08, 11/00, 9/00, 3/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 01/00615, A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 4. 1月. 2001 (04. 01. 01) (ファミリーなし)	1, 2, 6, 7, 11, 14, 15
PX	WO, 00/03997, A1 (TEIJIN LIMITED), 27. 1月. 2000 (27. 01. 00) (ファミリーなし)	1-5, 6-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 02. 01

国際調査報告の発送日

06. 03. 01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS INC.), 3. 6月. 1999 (03. 06. 99), RN=226574-62-5& AU, 9916071, A	1, 2, 6-9, 11-16
X	JP, 1-265089, A (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LT D.), 23. 10月. 1989 (23. 10. 89) (ファミリー なし)	1-5, 7-11, 14, 15
X	JP, 62-212386, A (SUNTORY LTD.), 18. 9月. 1 987 (18. 09. 87) (ファミリーなし)	1-5, 7-9, 11, 14, 15
X	FR, 2430950, A (DELALANDE S.A.), 8. 2月. 198 0 (08. 02. 80), RN=74549-32-9 (ファミリーなし)	1, 2, 6, 7-9, 11